

Dipartimento di Sanità Pubblica

U.O.C. Prevenzione e Sicurezza degli Ambienti di Lavoro

C.O.R. Registro Tumori naso-Sinusali Emilia Romagna

# Registro nazionale Tumori Naso-Sinusali (ReNaTuNS)

## Attività del Centro Operativo Regionale EMILIA-ROMAGNA



## REPORT 2020-2021

Dati aggiornati al 31 dicembre 2021

A cura del gruppo di lavoro del C.O.R. Re.Na.Tu.NS. Emilia Romagna

- Paolo Galli, Angela Camagni, Massimiliano Marzadori -

U.O. Prevenzione e Sicurezza Ambienti di Lavoro - AUSL di Bologna

## INDICE

<b>Premessa.....</b>	<b>Pag. 3</b>
<b>1. Epidemiologia occupazionale dei TuNS.....</b>	<b>Pag. 4</b>
<b>2. Gli Obiettivi del COR Emilia Romagna.....</b>	<b>Pag. 6</b>
<b>3. Struttura del COR e sua attività.....</b>	<b>Pag. 7</b>
<b>4. Stima dei dati di incidenza di TuNS in Emilia Romagna attraverso i dati raccolti grazie all'attività del Registro.....</b>	<b>Pag. 11</b>
<b>5. Risultati dell'attività di sorveglianza al 31/12/2021.....</b>	<b>Pag. 12</b>
<b>6. Rilevazione dell'esposizione professionale.....</b>	<b>Pag. 17</b>
<b>7. Definizione dell'esposizione professionale.....</b>	<b>Pag. 18</b>
<b>8. Conclusioni.....</b>	<b>Pag. 30</b>
<b>9. Produzione scientifica.....</b>	<b>Pag. 31</b>
<b>10. Previsione di attività nel biennio 2020 – 2021.....</b>	<b>Pag. 32</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>Pag. 33</b>
<b>Allegato n.1.....</b>	<b>Pag. 35-</b>
<b>Allegato n.2.....</b>	<b>Pag. 36-</b>

## Premessa

La cancerogenesi occupazionale è oggi un tema di grande rilevanza nell'ambito delle attività di prevenzione e sicurezza nei luoghi di lavoro. L'identificazione, il monitoraggio e la prevenzione dei tumori professionali sono operazioni che presentano elevati livelli di complessità per molti motivi: la lunga latenza, la multifattorialità delle patologie tumorali, la diversa forza dell'associazione tra determinati rischi professionali e certi tipi di neoplasie, ed infine la difficoltà nella ricostruzione delle storie lavorative, anche laddove vi sia il sospetto di una origine professionale della malattia.

All'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, Settore Ricerca), che riveste un ruolo prioritario nella gestione a livello nazionale di un sistema informativo sui tumori professionali. Ne viene infatti indicato 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" (1).

In linea con le indicazioni nazionali, i Piani Regionali della Prevenzione della Regione Emilia-Romagna (PRP) che si sono nel tempo succeduti, a partire dal PRP 2010-2012 fino al PRP 2021-2025 attualmente vigente, hanno con continuità promosso il monitoraggio e il contenimento del rischio cancerogeno professionale, individuando specifiche azioni ed obiettivi da realizzarsi all'interno delle attività delle U.O. di Prevenzione e Sicurezza negli Ambienti di Lavoro. Infine, i nuovi LEA pubblicati con DPCM 12/1/2017 riportano nel quadro C6 come una delle attività obbligate di Sorveglianza, prevenzione e tutela della salute e sicurezza nei luoghi di lavoro, la partecipazione al percorso in capo ai Centri Operativi Regionali (COR) per l'implementazione, tra l'altro, del Registro Nazionale Tumori Naso Sinusali (ReNaTuNS).

L'istituzione nel 2012 presso l'AUSL di Imola (con nota PG 2012-293858 del 13/12/2012 del Direttore Generale Sanità e Politiche Sociali, poi perfezionata dalla Delibera della Giunta Regionale Emilia-Romagna n. 272 del 26/2/2018) del Centro Operativo Regionale del Registro Nazionale dei Tumori Naso Sinusali (COR ReNaTuNS) è rientrato in questi obiettivi ed ha consentito l'ingresso della Regione Emilia-Romagna nel sistema di sorveglianza nazionale di queste neoplasie ad alta frazione eziologica professionale, istituito presso l'INAIL con gli scopi e finalità previsti dal D.Lgs. 81/08 e in analogia con il già attivo Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM). Nel 2019 il COR è stato trasferito per lo svolgimento della sua funzione presso l'Azienda USL di Bologna, al fine di implementare la solidità delle informazioni prodotte attraverso una adeguata struttura organizzativa e di progettazione epidemiologica di secondo livello, presente presso il Dipartimento di Sanità Pubblica dell'AUSL di Bologna. Il COR ReNaTuNS è, dalla sua istituzione, oggetto di specifico finanziamento regionale con i fondi previsti dall'art. 13 comma 6 del D.Lgs. 81/08.

Al Febbraio 2016, data della pubblicazione da parte di INAIL del “Primo Rapporto Nazionale ReNaTuNS”, i COR attivi o in fase di attivazione riguardavano le seguenti regioni: Piemonte, Lombardia, Toscana, Emilia-Romagna, Lazio, Marche, P.A. di Trento, mentre nelle Regioni Sardegna e Sicilia erano in fase sperimentale (2).

Al 31/12/2021, accanto ai COR già formalmente attivati, risultano attivi anche i COR di Umbria, P.A. di Bolzano, Calabria, mentre risultano istituiti ma non ancora attivati i COR di Abruzzo e Molise; sono invece operativi solo in forma sperimentale i COR, oltre che di Sardegna e Sicilia, anche di Veneto e Puglia.

### **1. Epidemiologia occupazionale dei TuNS**

L’associazione tra tumori naso-sinusal (TuNS) epiteliali, in particolare l’adenocarcinoma, e l’esposizione a fattori di rischio professionali è ormai consolidata: già a partire dagli anni sessanta molti studi epidemiologici hanno infatti rilevato un elevato rischio di TuNS in soggetti occupati in settori quali lavorazione del legno e produzione di mobili (3), manifattura di scarpe e di prodotti in pelle (4, 5), nonché lavorazione del nichel (6). Permane ad oggi incertezza per altri tipi di esposizioni legate a diversi settori produttivi, quali il tessile, la metallurgia, la metalmeccanica, l’edilizia, i trasporti e l’agricoltura (7).

Il fumo di sigaretta è considerato un importante fattore di rischio, non professionale, per l’insorgenza di TuNS, mentre sono fattori predisponenti la presenza di sinusiti croniche, di poliposi nasale (in particolare i papillomi invertiti), l’uso prolungato di terapie locali (ad es. terapie con spray nasale) e l’assunzione di estrogeni (7, 8).

Una revisione della letteratura pubblicata nel 2011 dall’International Agency for Research on Cancer (IARC) ha identificato come causa di tumore prevenibile del naso e delle cavità nasali, per cui sono presenti prove sufficienti di cancerogenicità, sostanze quali polveri di legno, polveri di cuoio, composti del nichel, radio 226 e 228 e fumo di sigaretta. Le sostanze e le attività lavorative per cui è presente invece una relazione tra esposizione e tumore supportata ad oggi solo da limitata evidenza sono: i composti del cromo esavalente, la formaldeide, la lavorazione tessile e la carpenteria (9).

Un ampio studio di coorte finlandese, condotto su un totale di 1115 lavoratori esposti a nichel e 194 non esposti, seguiti dal 1967 al 2011 attraverso il Registro Tumori Finlandese, ha evidenziato un incremento statisticamente significativo del rischio di TuNS nei soggetti professionalmente esposti (Standardized Incidence Ratio pari a 26,7) (10).

Una revisione sistematica e meta-analisi pubblicata nel 2015, condotta su 11 studi di coorte e 17 studi caso-controllo, oltre a confermare l’associazione fra TuNS ed esposizione a polveri di legno e cuoio, ha fortemente suggerito un incremento del rischio neoplastico in oggetto per esposizione a formaldeide, composti di nichel e cromo e per svolgimento di attività lavorative nel settore tessile. Ha inoltre indicato una possibile relazione fra durata di esposizione a polveri di legno e probabilità di TuNS, rilevando un

rischio cumulativo per esposizioni di durata inferiore a 15 anni pari a 2,40, mentre per esposizioni superiori a 15 anni pari a 9,19 ( $P=0,001$ ) (11).

Uno studio caso-controllo condotto in Italia tra il 1996 e il 2000 su casi TuNS arruolati dal registro tumori naso-sinusali della regione Piemonte (12) ha rilevato l'associazione tra TuNS epiteliali e l'esposizione a polvere di legno ( $OR=11,4$ ,  $IC95\%: 6,29-20,74$ ), polvere di cuoio ( $OR=14,4$ ,  $IC95\%: 3,03-68,87$ ), formaldeide ( $OR=3,2$ ,  $IC95\%: 1,47-6,76$ ), vernici ( $OR=3,2$ ,  $IC95\%: 1,47-6,76$ ) e solventi organici ( $OR=4,3$ ,  $IC95\%: 2,62-7,2$ ). Non è stata invece evidenziata un'associazione statisticamente significativa tra TuNS ed esposizione ad altri agenti, fra cui cromo, IPA, polveri tessili e silice. Inoltre, il rischio correlato all'esposizione professionale si è rivelato diverso a seconda del tipo istologico: in particolare l'adenocarcinoma, che ha rappresentato l'istotipo più frequente dei 113 casi di TuNS inclusi (pari al 46,9% dei casi arruolati), ha presentato un'associazione molto forte con l'esposizione a polveri di legno ( $OR=58,6$ ,  $IC95\%: 23,74-144,8$ ), polvere di cuoio ( $OR=26,6$ ,  $IC95\%: 5,09-139,0$ ) e un'associazione meno forte, ma presente, con la formaldeide ( $OR=9,2$ ,  $IC95\%: 2,62-34,20$ ), i solventi organici ( $OR=8,3$ ,  $IC95\%: 4,32-15,72$ ) e le vernici ( $OR=5,3$ ,  $IC95\%: 2,23-12,64$ ). I carcinomi squamosi, che hanno rappresentato il 32,7% dei casi, hanno invece presentato un'associazione con l'esposizione ad arsenico ( $OR=5,2$ ,  $IC95\%: 1,20-22,20$ ) e fumi di saldatura ( $OR=4,1$ ,  $IC95\%: 1,66-10,13$ ) (12).

Tale studio caso-controllo, approfondito ed ampliato al 2014, è stato recentemente oggetto di una nuova pubblicazione (9) che, oltre a confermare le consolidate correlazioni fra TuNS epiteliali ed esposizione agli agenti sopra citati, ha identificato per tutti i fattori di rischio una significativa relazione dose-risposta. Anche l'esposizione a nichel è stata associata ad un aumento del rischio di TuNS, ma l'assenza di casi nel gruppo di controllo ha precluso la possibilità di calcolare un OR. In un modello di analisi aggiustato non solo per fattori individuali ma anche per co-esposizioni si conferma, inoltre, nei casi di adenocarcinoma, la forte correlazione con l'esposizione a polvere di legno e cuoio e, in minore misura, con solventi organici, mentre nei casi di carcinomi a cellule squamose, oltre che con polveri di cuoio, anche con esposizione a fumi di saldatura e cromo, sebbene con un numero limitato di casi (13).

Uno studio condotto nel sud della Germania (8) ha rilevato l'associazione tra l'adenocarcinoma naso-sinusale e l'esposizione alle polveri di legno duro ( $OR=18,9$ ,  $IC95\%: 8,24-43,71$ ), mentre non ha riscontrato un'associazione tra TuNS ed esposizione a polveri di legno tenero e truciolo.

Tuttavia, non avendo la maggior parte degli studi scientifici indicato la specie botanica né genericamente la tipologia di legno (duro o tenero) cui il lavoratore è stato esposto, la IARC nel contesto della monografia 100 vol. C del 2012 attribuisce la presenza di una forte associazione tra i TuNS (in particolare adenocarcinoma) e l'esposizione a qualsiasi tipologia di polvere di legno, sia duro che tenero (14).

Il rapporto presentato in Gran Bretagna nel 2012 dalla Health and Safety Executive classifica come "forti" le evidenze che dimostrano un aumentato rischio di TuNS tra chi lavora alla produzione o riparazione di

scarpe, alla produzione di mobili e alla produzione di isopropanolo. Questo rapporto considera suggestive le prove dell'associazione tra TuNS e l'esposizione a cromo esavalente, oli minerali e formaldeide (15).

Lavorazioni che comportano esposizione a polvere di sughero sono considerate a rischio di TuNS: l'industria del sughero viene menzionata infatti nella monografia IARC vol. 25 nel capitolo "Legno", essendo questo prodotto dalla parte esterna della Quercia Suber e condividendo le medesime caratteristiche chimiche del legno (16). In particolare uno studio retrospettivo di Costa DA et al. del 2020 ha indicato una significativa associazione di tale esposizione professionale con la tipologia istologica di adenocarcinomi intestinali (17).

In conclusione, la revisione della letteratura scientifica ha confermato che l'esposizione a numerosi agenti chimici/lavorazioni può giocare un ruolo nella eziopatogenesi dei TuNS epiteliali, con diversi livelli di evidenza.

Come efficacemente indicato nella monografia 100 pubblicata dallo IARC nel 2012, vengono individuati come cancerogeni con sufficiente prova di evidenza per le cavità nasali e i seni paranasali le polveri di legno, le polveri di cuoio, i composti del Nichel, il radio 226 e 228 e i loro prodotti di decadimento e la produzione di alcol isopropilico. Sono definiti invece come cancerogeni con limitate prove di evidenza il cromo esavalente, le polveri tessili, la formaldeide e le lavorazioni di carpenteria e falegnameria (14).

Per le sostanze potenzialmente cancerogene per cui le prove di evidenza non sono ancora sufficienti sarà necessario svolgere ulteriori approfondimenti attraverso lo sviluppo di studi epidemiologici, in particolare di tipo caso-controllo.

## **2. Gli Obiettivi del COR Emilia Romagna**

- a). Rilevare i casi di tumori naso-sinusali epiteliali, certi o probabili, incidenti in Emilia-Romagna attraverso periodica richiesta dati al Registro Tumori della Regione (comprensivi di dati acquisiti mediante accesso sia ad archivi regionali, quali ad esempio archivio delle schede di dimissione ospedaliera – S.D.O. - o anagrafe sanitaria, sia ad archivi delle aziende Sanitarie e IRCCS regionali, quali archivi di schede di morte, cartelle cliniche, archivi di Anatomia Patologica, prestazioni ambulatoriali, esenzioni ticket per patologie oncologiche, relazioni cliniche, etc.);
- b). Acquisire le eventuali segnalazioni spontanee di tumori naso-sinusali da parte di operatori sanitari coinvolti nel processo diagnostico-terapeutico dei casi o dai Centri Operativi Regionali delle altre regioni;
- b). Garantire la registrazione di tutti i casi segnalati e la corretta classificazione istologica, mediante l'analisi della documentazione clinica e il parere di esperti;
- c). Garantire lo svolgimento dell'intervista a tutti i pazienti (o ai familiari dei pazienti) con diagnosi di tumore naso-sinusale di tipo epiteliale, certa o probabile, per la definizione dell'esposizione professionale;



- d). Garantire una corretta ed omogenea valutazione dell'esposizione professionale sul territorio regionale attraverso il parere di un team multi-disciplinare regionale;
- e). Garantire l'invio all' INAIL, sede del Registro Nazionale TuNS, dei dati raccolti attraverso la registrazione delle informazioni nel software dedicato, fornito a livello nazionale;
- f). Garantire la trasmissione dei casi pervenuti, non residenti in Emilia-Romagna, al COR della regione di residenza.

Le informazioni individuali raccolte nell'ambito dell'attività del registro consentono di definire il nesso causale con l'esposizione agli specifici agenti professionali associati con i TuNS, contribuendo a mettere a fuoco i differenti profili di rischio con preziose ricadute sulla progettazione e pianificazione delle attività di prevenzione nell'ambito dei comparti produttivi interessati, nonché contribuendo a facilitare l'accesso dei lavoratori alle tutele assicurative professionali.

### **3. Struttura del COR e sua attività**

Il COR Emilia Romagna è dal 2019 allocato all'interno dell'UOC PSAL dell'AUSL di Bologna ed è attualmente costituito da due medici del lavoro e da un biologo borsista, tutti afferenti all'AUSL di Bologna.

Il COR, sperimentalmente attivo dal 2013 e istituito formalmente con la DGR Emilia-Romagna n. 272 del 26/2/2018 presso l'AUSL di Imola, poi trasferito con DGR n. 913 del 28/07/2020 presso l'AUSL di Bologna, si è inizialmente dotato di una struttura analoga a quella già in essere per il COR ReNaM, ovvero una rete regionale di referenti, costituita dai professionisti delle Unità Operative coinvolte nel percorso di diagnosi e cura dei pazienti con TuNS (anatomie patologiche, reparti ORL, radioterapie, chirurgie maxillo-facciali), a cui è stato richiesto di effettuare attivamente la segnalazione dei casi di interesse.

Accanto a questa modalità di raccolta informazioni, che pur assicurando ottima tempestività di arruolamento, non garantisce l'eshaustività del dato raccolto, si è nel tempo lavorato per consolidare una sistematica collaborazione con i referenti delle sezioni provinciali del Registro Tumori di Popolazione della regione, per ottenere una periodica trasmissione diretta dei dati riguardanti i casi incidenti della patologia di interesse selezionati attraverso i codici ICD-O.

Per l'AUSL di Bologna, territorio che ha per ultimo reso operativo il registro tumori di popolazione, si è nel tempo fatto affidamento sulla collaborazione con il Dipartimento di Sanità Pubblica per l'acquisizione dei casi di interesse attraverso le S.D.O.

Avendo constatato la fisiologica latenza che i passaggi di diagnosi, registrazione nei registri tumori di popolazione, chiusura dell'anno di lavorazione e trasmissione ai registri specializzati quali il ReNaTuNS comportano e per ottenere un arruolamento quanto più precoce possibile dei casi, si è sperimentata temporaneamente l'attivazione parallela anche di un flusso informativo direttamente con le U.O. di

Anatomia Patologica delle aziende sanitarie della regione, attraverso richiesta di periodica ricerca nei loro archivi e trasmissione al COR dei casi di interesse, selezionati mediante codice SNOMED.

Tale metodica operativa è stata superata in ultimo grazie al raggiungimento della piena operatività del Registro Tumori della Regione, istituito con la Legge Regionale n.9 del 01.06.2017 presso l'Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) IRCCS di Meldola e disciplinato con DGR n.16 del 6 febbraio 2019 dal Regolamento Regionale n.1 8 febbraio 2019, nel cui Gruppo di Coordinamento Tecnico-Scientifico sono componenti integranti anche i Responsabili dei COR dei Registri Tumori Specializzati, proprio ai fini di coordinamento e cooperazione fra i diversi Registri.

Ciò ha infatti consentito al COR di dialogare con un unico interlocutore a valenza regionale, in grado di fornire dati stabilizzati omogenei per tutte le unità funzionali che lo costituiscono, nonché dati in lavorazione, fra cui i dati estratti dagli archivi delle anatomie patologiche della regione nonché le S.D.O., migliorando le tempistiche di arruolamento e facilitando la conduzione di controlli di completezza interni al COR.

Indipendentemente dalle modalità di acquisizione delle informazioni, per ogni caso rilevato il COR valuta la presenza di tutti i criteri di inclusione nel registro, fra cui in primo luogo la diagnosi istologica, verificando se si tratta di un TuNS di tipo epiteliale (tipo istologico per cui è dimostrata in letteratura l'associazione con i cancerogeni professionali), anche attraverso richiesta di documentazione clinica aggiuntiva, qualora non già disponibile o non sufficiente, e con il supporto di un consulente patologo dell'UO Anatomia e Istologia Patologica dell'Ospedale Bellaria di Bologna.

Per tutti i casi di TuNS epiteliale (certo o probabile) il COR avvia, per mezzo della rete di referenti medici del lavoro delle UO PSAL regionali, l'approfondimento anamnestico mediante intervista (a domicilio o telefonica) al paziente o ai superstiti.

Sulla base delle informazioni professionali raccolte con l'intervista, viene dato dal rilevatore locale un primo parere sulla presenza o meno del nesso di causalità, classificando l'esposizione come professionale certa, probabile, possibile, extralavorativa, familiare, ambientale (tipologia di esposizione introdotta con l'adozione del Manuale Operativo INAIL dell'ottobre 2020), improbabile, non classificabile.

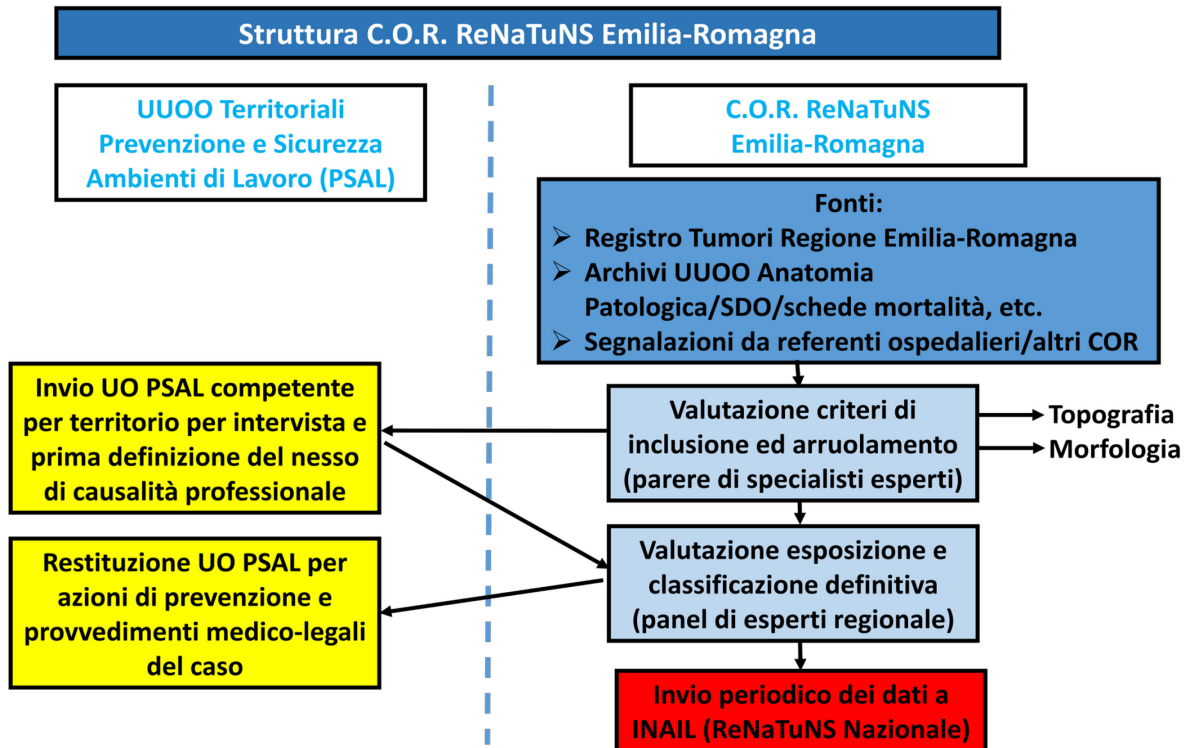
Tutte le interviste vengono poi supervisionate da un "panel" regionale di esperti, costituito da almeno un medico del lavoro componente del COR, da un epidemiologo occupazionale dell'Università di Ferrara e da uno specialista igienista industriale dell'AUSL di Reggio Emilia, che danno un parere collegiale definitivo sull'esistenza e sulla forza del nesso di causalità, al fine di garantire la massima omogeneità possibile sul territorio regionale.

Una volta valutata l'esposizione professionale, il COR registra tutte le informazioni relative al caso in un proprio archivio e quindi le invia periodicamente all'INAIL per l'aggiornamento del registro nazionale attraverso un software dedicato, fornito dall'INAIL stesso.



Inoltre, periodicamente il COR comunica anche alle UO PSAL regionali il parere definitivo sul nesso di causalità espresso dal panel di esperti, affinché vengano adottate le opportune azioni di prevenzione e gli eventuali adempimenti medico-legali di competenza (fig. 1).

Figura 1- Struttura del COR e flussi informativi



Il COR, inoltre, svolge periodico lavoro di raccordo e confronto con i referenti dei COR delle altre regioni e con i ricercatori dell'INAIL stesso, al fine di omogeneizzare le modalità di raccolta, e quindi la qualità del dato, a livello nazionale. Tale attività ha condotto ad ottobre 2020 alla pubblicazione di un **nuovo manuale operativo del Re.Na.Tu.NS** (18). Il documento si pone come testo di riferimento per la metodologia di ricerca attiva delle neoplasie naso-sinusali e per l'armonizzazione dei criteri di definizione diagnostica e di ricostruzione delle modalità di esposizione agli agenti cancerogeni causali. Fra i vari aspetti di particolare rilievo operativo, si sottolineano la revisione delle codifiche degli istotipi arruolabili alla luce della classificazione WHO 2017, l'aggiornamento del questionario di rilevazione anamnestica e l'aggiornamento dei criteri per la rilevazione, classificazione e codifica dell'esposizione agli agenti cancerogeni coinvolti. Il COR ha tempestivamente recepito gli aggiornamenti introdotti e realizzato a gennaio 2021 un momento di loro condivisione con i sanitari dei Servizi PSAL della rete regionale per la rilevazione dell'esposizione.

Sempre nell'ottica di contribuire a rafforzare la sorveglianza epidemiologica dei tumori naso-sinusalì a livello nazionale e la produzione scientifica di dati da parte dei centri operativi regionali, nel 2021 il COR ha aderito al progetto BRIC INAIL "Sviluppo della rete di sorveglianza epidemiologia dei tumori naso-sinusalì attraverso il rafforzamento del registro nazionale (ReNaTuNS) per la prevenzione della malattia", che vede come capofila il COR Lombardia. Il progetto si pone come obiettivi quelli da un lato di supportare i COR in via di istituzione/attivazione e dall'altro di implementare in termini quali-quantitativi gli archivi di quelli già operativi, nonché di incrementare analisi e pubblicazione scientifica dei dati raccolti. A tal fine è stato condotto, ed è tuttora in fase di ultimazione, un controllo di completezza degli arruolamenti, avviato in prima istanza per le annualità 2013-2018, attraverso acquisizione delle SDO codificanti i codici di interesse. Nell'ottica di contribuire ad implementare le conoscenze sui possibili contesti espositivi, il COR ha partecipato, insieme agli ulteriori COR "storici" e sotto il coordinamento dell'INAIL DIMEILA, alla revisione della casistica arruolata per identificare scenari atipici di esposizione a cancerogeni certi per la sede anatomica in esame. Tale attività ha portato alla stesura e pubblicazione di un articolo scientifico (Binazzi A et al., *On Behalf Of ReNaTuNS Working Group. Exposures to IARC Carcinogenic Agents in Work Settings Not Traditionally Associated with Sinonasal Cancer Risk: The Experience of the Italian National Sinonasal Cancer Registry. Int J Environ Res Public Health. 2021 Nov 29;18(23):12593*), con l'obiettivo di contribuire alla prevenzione delle esposizioni in ambito professionale e a facilitare il riconoscimento della eziologia lavorativa della patologia per fini medico-legali e assicurativi.

L'attività di ricerca scientifica è stata implementata da parte del COR anche con la partecipazione a progetti di studio attivati localmente, promossi dalla UOC di Anatomia, Istologia e Citologia Patologica del Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie (DIBINEM) dell'Università di Bologna – Ospedale Bellaria - e condotti in collaborazione con UOC di Otorinolaringoiatria dell'Ospedale Bellaria, AUSL Bologna. In particolare gli studi in corso sono rappresentati dai seguenti due trials:

- Studio preliminare sulla possibile applicazione del tampone naso-faringeo in protocolli di screening di soggetti professionalmente esposti a sostanze cancerogene, per la diagnosi precoce del carcinoma naso-sinusale, mediante analisi del profilo di metilazione;
- Revisione della casistica dei carcinomi naso-sinusalì trattati presso la UOC di Otorinolaringoiatria dell'Ospedale Bellaria di Bologna, con studio dei fattori di rischio e prognostici/predittivi, mediante definizione del profilo immunoistochimico e mutazionale del carcinoma, nonché valutazione della eventuale esposizione a sostanze cancerogene in ambito lavorativo/extralavorativo.

Il COR ha infine garantito la partecipazione dei propri operatori agli eventi formativi organizzati e promossi dall'INAIL a livello nazionale, con particolare riferimento per l'anno 2021 al corso "I sistemi di sorveglianza epidemiologica dei tumori professionali: metodi per la ricerca attiva e gestione dell'intervista".

#### 4. Stima dei dati di incidenza di TuNS in Emilia Romagna attraverso i dati raccolti grazie all'attività del Registro.

La tabella 1 mostra i tassi di incidenza di TuNS (anni 2007-2016) per singola AUSL e complessivamente per la regione. Il tasso regionale complessivo è di 0,52 (per 100.000), mentre per la popolazione maschile di 0,7 (per 100.000) e per quella femminile di 0,34 (per 100.000). Il tasso di incidenza complessivo varia tra lo 0,42 (per 100.000) dell'AUSL di Reggio Emilia e lo 0,61 dell'AUSL di Imola.

Per la componente maschile il range presente in regione è compreso tra lo 0,42 (per 100.000) delle AUSL di Parma, e lo 0,94 (per 100.000) dell'AUSL di Imola, mentre per la componente femminile tra lo 0,29 (per 100.000) delle AUSL di Piacenza e lo 0,58 dell'AUSL di Parma.

Complessivamente in regione il tasso di incidenza maschile è superiore a quello femminile; ciò si osserva anche in tutte le AUSL, con l'eccezione dell'AUSL di Parma, dove si registra invece un valore di incidenza superiore nel genere femminile (0,58 vs 0,42).

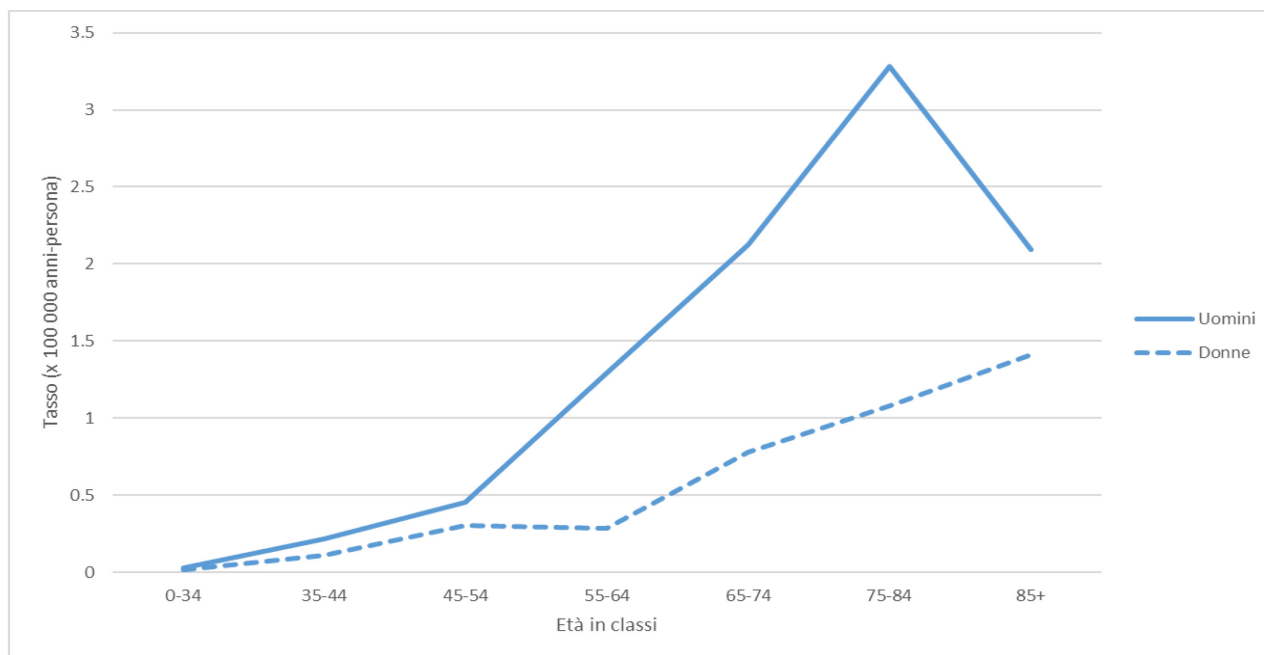
Tabella 1- Tasso standardizzato di incidenza media annuale di TuNS (per 100.000), nel periodo 2007-2016

AUSL	M			F			Totale		
	Tasso	Low IC 95%	High IC 95%	Tasso	Low IC 95%	High IC 95%	Tasso	Low IC 95%	High IC 95%
Piacenza	0.79	0.38	1.45	0.20	0.04	0.60	0.47	0.25	0.81
Parma	0.42	0.19	0.80	0.58	0.31	0.99	0.50	0.31	0.76
Reggio-Emilia	0.46	0.24	0.81	0.37	0.18	0.69	0.42	0.26	0.63
Modena	0.62	0.38	0.94	0.34	0.18	0.59	0.47	0.33	0.67
Bologna	0.73	0.49	1.04	0.29	0.16	0.50	0.50	0.36	0.68
Imola	0.94	0.34	2.04	0.30	0.04	1.08	0.61	0.26	1.20
Ferrara	0.88	0.49	1.45	0.27	0.09	0.63	0.56	0.34	0.87
Romagna	0.86	0.63	1.14	0.35	0.22	0.54	0.60	0.46	0.76
<b>RER</b>	<b>0.70</b>	<b>0.59</b>	<b>0.82</b>	<b>0.34</b>	<b>0.27</b>	<b>0.43</b>	<b>0.52</b>	<b>0.45</b>	<b>0.59</b>

I tassi di TuNS in Emilia Romagna, tra il 2007 e il 2016, risultano inferiori rispetto al valore medio nazionale registrato tra il 2005 e il 2009 per la popolazione maschile (0,8 per 100.000): sono in particolare i tassi standardizzati registrati nelle AUSL di Parma, Reggio-Emilia e Modena a discostarsi significativamente da tale dato medio. I tassi risultano invece in linea con il valore medio nazionale per la popolazione femminile (0,3 per 100.000), per la quale sono i dati dell'AUSL di Parma a collocarsi invece in un range superiore alla media nazionale.

Nella figura 2 sono mostrati i tassi d'incidenza dei TuNS in classi d'età distinti per genere. Si evidenzia come, con l'aumentare dell'età, il tasso d'incidenza aumenti in entrambi i sessi, maggiormente nel genere maschile raggiungendo un picco di incidenza pari a 3 su 100.000 abitanti nella classe di età 75-84 anni.

Figura 2- Tassi d'incidenza dei TuNS (per 100.000), in classi d'età distinti per genere, nel periodo 2007-2016



## 5. Risultati dell'attività di sorveglianza al 31/12/2021

L'attività di sorveglianza svolta dal COR ha subito nel corso del 2020 un rallentamento dettato dalle conseguenze dell'emergenza sanitaria da Sars-CoV-2, che ha impedito il mantenimento del regolare flusso informativo dalle fonti informative che lo alimentano. La gestione del registro si è poi gradualmente normalizzata, tornando a garantire nel corso del 2021 la regolare acquisizione dei dati per consentire l'arruolamento dei casi di TUNS incidenti in Regione Emilia-Romagna.

Il COR risulta aver arruolato nel complesso, dall'inizio della sua attività nel gennaio 2013, **299 casi di TUNS epiteliali incidenti in regione Emilia-Romagna dal 1.1.2007 al 31.12.2021**. Di questi, 267 (89,29% degli arruolati) sono casi "certi", essendo il COR in possesso dei relativi referti istologici diagnostici, mentre ulteriori 13 casi sono "sospetti" poiché, pur non essendo stati sottoposti ad esame istologico, sono corredati da documentazione clinica alternativa a supporto diagnostico (referti di *imaging* o di visite specialistiche, etc.). I rimanenti 19 casi sono stati tutti arruolati sulla base della classificazione fornita dalla fonte informativa, corrispondente per tutti nei registri tumori di popolazione, ma il COR non dispone direttamente negli archivi di documentazione clinica.

Tuttora la maggior parte dei dati utili all'arruolamento, pari al 59,53% dei casi, è giunta grazie al flusso informativo ottenuto dai registri tumori di popolazione della regione, confluiti nel 2019 in un unico Registro Tumori della Regione Emilia-Romagna, istituito presso l'Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) IRCCS di Meldola (FC). Secondariamente i casi sono stati portati all'attenzione del COR grazie a segnalazioni

pervenute da rete di referenti e da banche dati SDO dell'AUSL di Bologna (sprovvista di un'unità funzionale di registrazione di tumori di popolazione fino al 2019), nonché da U.O. di Anatomia Patologica delle aziende sanitarie della regione. Infine, grazie al controllo di completezza condotto per il periodo 2013-2018 nel contesto del progetto INAIL precedentemente illustrato, sono stati al momento arruolati ulteriori 6 casi (1 caso del 2013, 1 caso del 2015, 1 caso del 2016, 2 casi del 2017, 1 caso del 2018).

Nel corso del 2018 e 2019, il COR ha effettuato un estensivo controllo qualitativo dei casi precedentemente arruolati, consistito nella verifica della presenza dei criteri di inclusione nel registro mediante controllo crociato dei dati clinici presenti negli archivi del COR e, qualora non disponibili, nella acquisizione di copia dei referti istologici e di imaging diagnostici della patologia. Tale attività ha complessivamente comportato l'**esclusione di 73 casi** precedentemente arruolati, per le motivazioni indicate nella Tabella 2. La maggior parte di questi ha rivelato una localizzazione diversa rispetto a cavità nasali e seni paranasali, con particolare riguardo al vestibolo nasale, fino al 2020 definiti non arruolabili sulla base della difficoltosa diagnosi differenziale della componente istologica di partenza.

*Tabella 2 - Motivazioni che hanno portato all'esclusione di casi precedentemente arruolati in seguito al controllo qualitativo dei dati raccolti svolto nel periodo 2018-2019 (n. tot. 73)*

N. casi	Motivazione esclusione
<b>27</b>	<i>Carcinoma del vestibolo nasale</i>
<b>15</b>	<i>Carcinoma del rinofaringe</i>
<b>8</b>	<i>Tumori della cavità orale/osso mascellare</i>
<b>7</b>	<i>Carcinoma cutaneo nasale</i>
<b>3</b>	<i>Carcinoma di altra sede (non naso-sinusale) o di istologia non epiteliale</i>
<b>9</b>	<i>TuNS diagnosticato precedentemente al 2007 o recidiva di TuNS</i>
<b>4</b>	<i>Non patologia oncologica</i>
<b>73</b>	<b>Totale</b>

Le indicazioni operative nazionali, aggiornate nel 2020, invitano ad approfondire la valutazione anatomo-patologica dei tumori vestibolari, indicando l'opportunità di arruolare i casi a chiaro interessamento epiteliale. In considerazione di questo nuovo approccio, il COR ha intrapreso, e sta tuttora svolgendo, la rivalutazione dei casi vestibolari presenti nel proprio archivio, con il supporto consulenziale di uno specialista patologo della UOC Anatomia Patologica dell'Ospedale Bellaria. Ciò ha consentito ad oggi l'inclusione di 3 casi a localizzazione nella mucosa vestibolare, risalenti al periodo 2011-2012.

Dal punto di vista morfologico, l'arruolamento dei soli tumori epiteliali con morfologia ICD-O elencata in allegato 2 è motivato dalla associazione evidenziata in letteratura con l'esposizione a cancerogeni occupazionali, non rilevata invece per le neoplasie non epiteliali.

Nella tabella 3 vengono riportati i casi incidenti arruolati dalle diverse AUSL nell'intervallo temporale compreso fra il 1 gennaio 2007 e il 31 dicembre 2021. Si precisa che la rilevazione non è da ritenersi completa in particolare per le ultime due annualità ed il dato è quindi da consolidare: nella figura 3 è visualizzabile la distribuzione degli arruolamenti (totali e divisi per genere) nelle annualità fino al 2019.

Il numero medio di casi riscontrati annualmente in regione Emilia-Romagna è pari a 19,9. Prevalgono nel sesso maschile (67,9%) e mostrano una età media alla diagnosi di 68,9 anni, con una incidenza massima nelle fasce di età comprese fra i 65 e gli 84 anni (figura 4). Si nota come nella AUSL di Parma la prevalenza di genere mostri caratteristiche opposte rispetto a quanto atteso e a quanto rilevato nelle altre realtà, con un valore maggiore nel genere femminile rispetto a quello maschile (53,6% vs 46,4%).

Tabella 3- Sintesi di tutti i casi di TuNS di tipo epiteliale, incidenti nell'intervallo temporale dal 01/01/2007 al 31/12/2021

AUSL	PR	MO	RE	IMOLA	ROMAGNA*	FE	PC	BO	Tot. RER
<b>N. casi TuNS incidenti arruolati</b>	28	40	34	13	87	27	18	52	<b>299</b>
<b>N. casi medi/anno</b>	1,9	2,6	2,3	0,9	5,8	1,8	1,2	3,4	<b>19,9</b>
<b>Età media diagnosi (anni)</b>	71,3	68,3	66,6	68	70,4	65,9	68,1	69,5	<b>68,9</b>
<b>N. Uomini (%)</b>	13 (46,4%)	26 (65%)	21 (61,8%)	11 (84,6%)	63 (72,4%)	21 (77,8%)	12 (66,7%)	36 (69,2%)	<b>203 (67,9%)</b>
<b>N. Donne (%)</b>	15 (53,6%)	14 (35%)	13 (38,2%)	2 (15,4%)	24 (27,6%)	6 (22,2%)	6 (33,3%)	16 (30,8%)	<b>96 (32,1%)</b>

\*Comprende i territori di Forlì, Cesena, Ravenna e Rimini

Figura 3- Distribuzione casi/anno 2007-2019

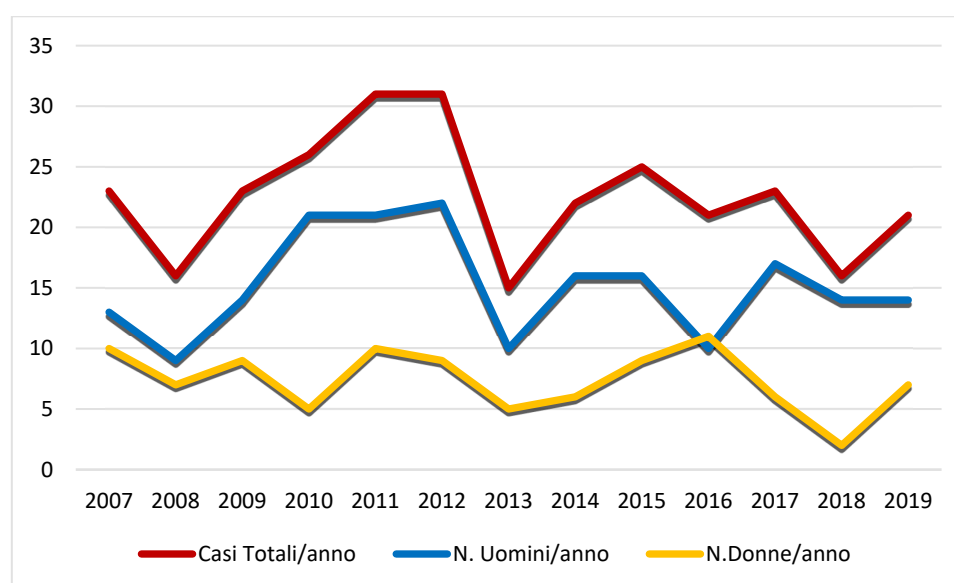
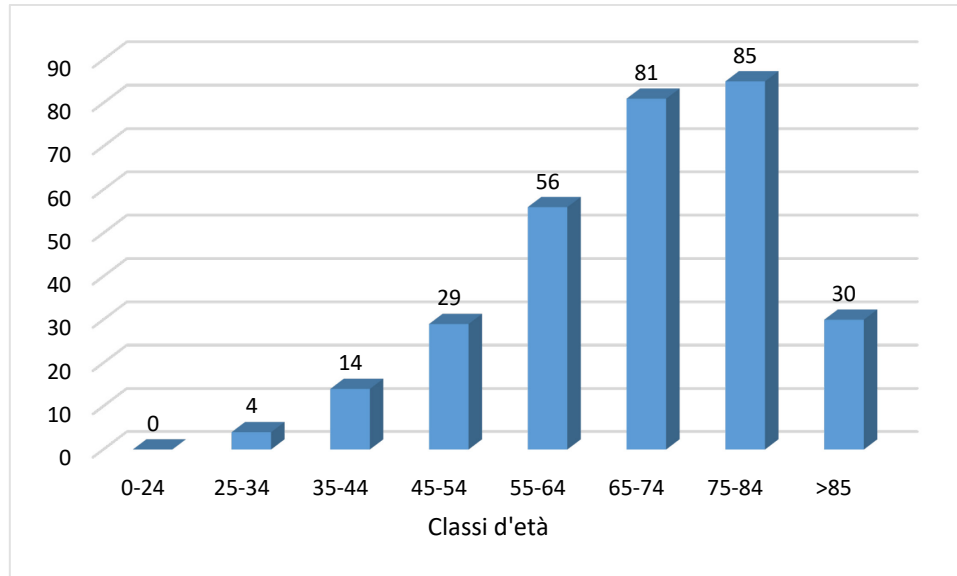


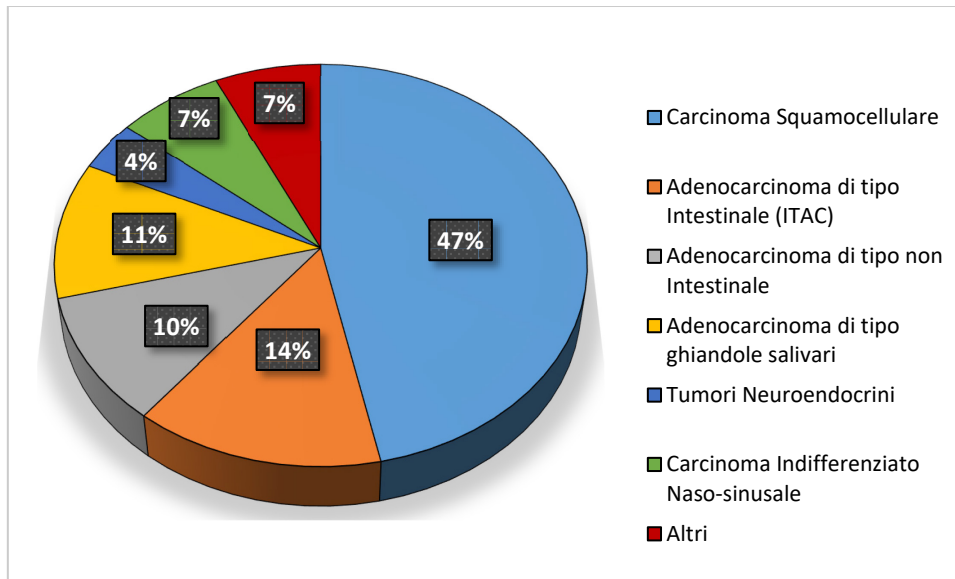


Figura 4- Distribuzione per classe di età alla diagnosi (n. casi totali= 299)



Per quanto concerne la morfologia dei casi di TuNS epiteliali arruolati dal COR (figura 5), si evidenzia che fra i 299 casi arruolati, un soggetto risulta affetto da due neoplasie primitive sincrone, per cui sono state conteggiate ai fini di tale analisi 300 neoplasie. La distribuzione delle tipologie istologiche rilevate ha mostrato una netta prevalenza di carcinomi squamocellulari (n. 140, pari al 46,6%), seguiti da adenocarcinomi di tipo sia intestinale che non intestinale (n. 73 casi totali, pari al 24,3%). Il dato di maggiore prevalenza dei carcinomi squamocellulari rispetto alle altre forme istologiche si allinea con quanto riportato mediamente in letteratura, in cui si riscontra una prevalenza media del 35-40% (2).

Figura 5- Distribuzione istologica dei casi incidenti di TuNS epiteliali (n. casi totali= 299 di cui 1 caso affetto da due neoplasie sincrone entrambe naso-sinusali, pertanto conteggiate 300 neoplasie) \*



\* Per 32 casi sulle 300 neoplasie arruolate non sono ad oggi disponibili referti istologici (perché casi sospetti o casi per cui è tuttora in corso controllo qualitativo)

La distribuzione topografica dei tumori rilevati (tabella 4) mostra come sedi principalmente colpite le **cavità nasali** (56,5%), seguite da **seni mascellari** (14,5%) ed **etmoidali** (14,1%). Si precisa che il soggetto affetto dalle due neoplasie sincrone sopra menzionato risulta incluso fra i casi a localizzazione multipla.

Tabella 4- Classificazione topografica dei casi incidenti dal 01/01/2007 al 31/12/2021

	PR	MO	RE	ROMAGNA	FE	PC	BO	IMOLA	RER
<b>Cavità Nasali</b> (C30.0)	19 (67,9%)	24 (60%)	17 (50%)	50 (57,5 %)	17 (63%)	14 (77,8%)	21 (40,4%)	7 (53,8%)	169 (56,5%)
<b>Seno Mascellare</b> (C31.0)	6 (21,4%)	6 (15%)	6 (17,6%)	14 (16,1%)	4 (14,8%)	-	6 (11,5%)	1 (7,7%)	43 (14,5%)
<b>Seno Etmoidale</b> (C31.1)	2 (7,1%)	5 (12,5%)	4 (11,8%)	11 (12,6%)	1 (3,7%)	4 (22,2%)	14 (26,9%)	1 (7,7%)	42 (14,1%)
<b>Seno Frontale</b> (C31.2)	-	-	-	1 (1,1%)	-	-	-	-	1 (0,3%)
<b>Seno Sfenoidale</b> (C31.3)	-	1 (2,5%)	-	2 (2,3%)	-	-	3 (5,8%)	1 (7,7%)	7 (2,3%)
<b>Lesioni Sconf. Seni</b> (C31.8)	-	-	2 (5,9%)	2 (2,3%)	1 (3,7%)	-	2 (3,8%)	-	7 (2,3%)
<b>Seno Accessorio NAS</b> (C31.9)	-	2 (5%)	1 (2,9%)	4 (4,6%)	1 (3,7%)	-	3 (5,8%)	1 (7,7%)	12 (4,0%)
<b>Localizzazione Multipla</b>	1 (3,6%)	2 (5%)	4 (11,8%)	3 (3,4%)	3 (11,1%)	-	3 (5,8%)	2 (15,4%)	18 (6,0%)
<b>Totale</b>	<b>28 (9,4%)</b>	<b>40 (13,4)</b>	<b>34 (39,1%)</b>	<b>87 (29,1%)</b>	<b>27 (9,1%)</b>	<b>18 (6%)</b>	<b>52 (17,4%)</b>	<b>13 (4,3%)</b>	<b>299 (100.0%)</b>

\*Comprende i territori di Forlì, Cesena, Ravenna e Rimini

## 6. Rilevazione dell'esposizione professionale

La rilevazione dell'esposizione professionale per i 299 casi raccolti è stata affidata ai referenti delle UO PSAL competenti per territorio, attraverso la somministrazione al paziente o ai familiari del questionario standardizzato ReNaTuNS.

Al 31/12/2021 sono stati lavorati dalle UO PSAL regionali 262 casi (87,6% dei casi arruolati), di cui **184 (70,1% dei casi lavorati) sono stati intervistati** con successo e quindi con restituzione al COR di un questionario completo di informazioni da poter essere sottoposto al giudizio del Panel regionale per la valutazione di secondo livello. In particolare in 130 casi (70,7%) è stato possibile raccogliere l'intervista direttamente da parte del soggetto diretto interessato, mentre in 53 casi (28,8%) è stato intervistato un familiare; in 1 caso (0,5%) non è stato possibile somministrare il questionario completo, ma si sono raccolte informazioni alternative, attraverso l'analisi di un primo certificato di malattia professionale INAIL redatto e della banca dati delle malattie professionali MALPROF, informazioni che sono state comunque utili per rilevare l'esposizione professionale del soggetto.

Per i restanti **78 casi (29,9% dei casi lavorati) non è stato possibile acquisire le informazioni** per decesso, irreperibilità o rifiuto del paziente/dei familiari a sottoporsi all'intervista.

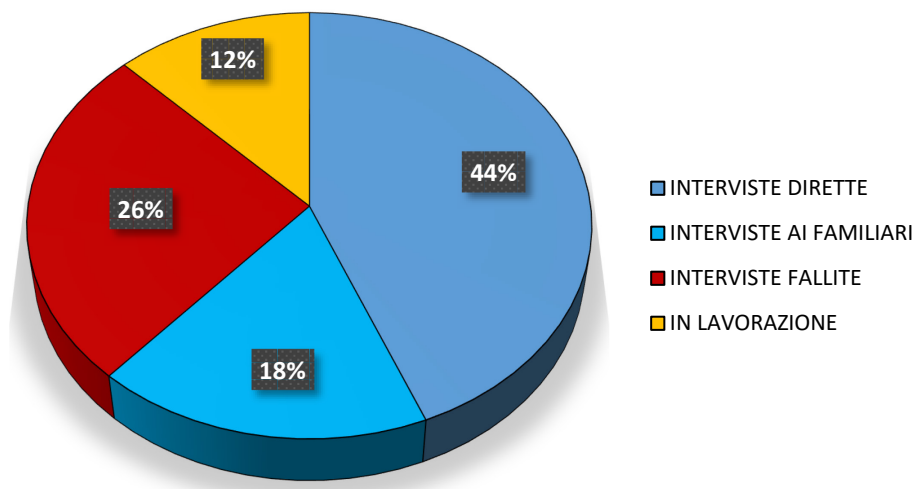
Il COR è **in attesa di un feedback dalle UO PSAL periferiche per ulteriori 37 casi (14,2% dei casi arruolati)**, i quali risultano ad oggi in lavorazione presso la rete regionale (tabella 5 e figura 6).

Tabella 5- Casi di TuNS epiteliali raccolti dal COR, suddivisi per AUSL di residenza dei pazienti\*

AUSL	CASI CON ITER DI VALUTAZIONE CONCLUSO AL 31/12/2021		IN LAVORAZIONE
	INTERVISTE EFFETTUATE	INTERVISTE FALLITE	
PARMA	19	6	3
MODENA	17	14	9
REGGIO-EMILIA	20	9	5
BOLOGNA	43	8	1
FERRARA	19	8	0
PIACENZA	12	5	1
IMOLA	10	2	1
FORLI'	11	6	5
CESENA	11	4	0
RIMINI	12	5	4
RAVENNA	10	11	8
<b>RER</b>	<b>184</b>	<b>78</b>	<b>37</b>

\* Sono stati inclusi i casi per cui, come sopra enunciato, non è stato compilato il questionario integralmente, ma si sono comunque ottenute informazioni utili alla definizione dell'esposizione professionale.

Figura 6- Stato dell'arte al 31/12/2021 delle informazioni sull'esposizione professionale dei casi arruolati (n.299)



## 7. Definizione dell'esposizione professionale

L'esposizione professionale è stata definita nel corso di periodiche riunioni del panel regionale multidisciplinare. Sono stati ad **oggi analizzati 182 questionari, pari al 98,9% dei casi intervistati.**

Per valutare la forza dell'associazione, viene definita la probabilità dell'esposizione, attribuendo uno score finale, applicando i criteri che seguono.

La **probabilità** è espressa secondo quanto riportato nel manuale operativo per la definizione di procedure e standard diagnostici e anamnestici per la rilevazione, a livello regionale, dei casi di tumore dei seni paranasali e attivazione del Registro Nazionale ReNaTuNS.

Viene espressa in termini semiquantitativi:

**Codice 1** = ESPOSIZIONE PROFESSIONALE CERTA. Soggetti che hanno svolto un'attività lavorativa implicante l'esposizione all'agente causale considerato (polveri di legno o di cuoio o altri agenti). La presenza dell'esposizione a tali agenti deve essere documentata da almeno una delle seguenti condizioni:

- dichiarazione esplicita del soggetto intervistato qualora si tratti del caso stesso;
- indagini ambientali, relazioni degli organi di vigilanza, documentazione amministrativa aziendale;
- dichiarazione dei colleghi/datore di lavoro;
- dichiarazione del parente/convivente per periodi di lavoro svolti in comparti in cui vi era esposizione certa all' agente considerate.

**Codice 2** = ESPOSIZIONE PROFESSIONALE PROBABILE. Soggetti che hanno lavorato in un'industria o in un ambiente di lavoro in cui l'agente considerato era sicuramente presente, ma per il quale non è possibile



arrivare a documentare/valutare in maniera sicura per carenza o incoerenza di informazioni da questionario.

**Codice 3** = ESPOSIZIONE PROFESSIONALE POSSIBILE. Soggetti che hanno lavorato in una industria o in un ambiente di lavoro appartenente ad un settore economico in cui si potrebbe essere verificata l'esposizione all'agente considerato, ma non vi sono notizie sufficienti per documentare tali esposizioni o meno da parte degli stessi.

**Codice 4** = ESPOSIZIONE FAMILIARE. Soggetti non esposti professionalmente ma esposti in ambiente domestico perché conviventi almeno con un lavoratore esposto in modo certo o probabile ai cancerogeni o alle sostanze presenti in elenco.

**Codice 5** = ESPOSIZIONE AMBIENTALE/RESIDENZIALE (categoria introdotta nel Manuale operativo INAIL ed. ott. 2020). Soggetti non esposti professionalmente e che hanno vissuto in vicinanza di insediamenti produttivi che lavoravano o utilizzavano l'agente considerato oppure hanno frequentato ambienti con presenza di tale agente per motivi non professionali.

**Codice 6** = ESPOSIZIONE EXTRALAVORATIVA. Soggetti non esposti professionalmente ai cancerogeni o sostanze presenti in elenco ma esposti in ambiti o attività extralavorative (hobbies, riparazioni di vario genere).

**Codice 7** = ESPOSIZIONE IMPROBABILE. Soggetti per i quali sono disponibili informazioni di buona qualità sulle loro attività lavorative e sulla loro vita, dalle quali si possa escludere un'esposizione ai cancerogeni o sostanze presenti in elenco.

**Codice 8** = ESPOSIZIONE IGNOTA. Soggetti per i quali l'incompletezza e l'insufficienza delle informazioni raccolte e/o il livello delle conoscenze non consentono di assegnare una categoria di esposizione, ma potrebbe essere ancora possibile acquisire ulteriori informazioni utili.

**Codice 9** = ESPOSIZIONE DA DEFINIRE. Soggetti per i quali è in corso la raccolta delle informazioni per la valutazione dell'esposizione.

**Codice 10** = ESPOSIZIONE NON CLASSIFICABILE. Soggetti per i quali non ci sono e non saranno più disponibili informazioni (casi chiusi con intervista fallita).

In conformità alle più aggiornate indicazioni operative (15), gli **agenti cancerogeni** presi in considerazione nella definizione dell'esposizione professionale dei casi valutati sono stati suddivisi in tre gruppi, sulla base della forza dell'associazione individuata in letteratura ed in particolare in relazione alle indicazioni IARC.

**Gruppo A** (Agenti con sufficiente evidenza di cancerogenicità nell'uomo per i TuNS - IARC):

Polvere di legno

Polveri di sughero

Polvere di cuoio

Nichel composti

Produzione di alcol isopropilico con il procedimento all'acido forte



Radio -226 e -228 e prodotti di decadimento

**Gruppo B** (Agenti con limitata evidenza di cancerogenicità nell'uomo per i TuNS - IARC)

Composti del cromo VI

Formaldeide

Industria tessile

Lavorazioni di carpenteria e falegnameria tal quali

**Gruppo C** (Altri agenti rilevati suggeriti dalla letteratura epidemiologica):

Arsenico

Olii minerali (nebbie di)

Polvere di silice

Polvere di carbone

Polvere di cemento

Nebbie di acidi forti (es. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)

Idrocarburi policiclici aromatici

Asbesto

Pesticidi

Tannini

Farina

Solventi

Fumi di saldatura

Esposizione a fumo passivo

Vernici

Altro

Dei 182 questionari analizzati, l'esposizione è stata definita **"ignota" in 17 casi**, per i quali le informazioni raccolte non sono state sufficienti in termini di esaustività e precisione per attribuire una categoria di esposizione, e **"improbabile" in 34 casi**, in cui sono state escluse con sufficiente livello di certezza esposizioni a cancerogeni noti o sospetti in qualsiasi ambito di vita, sia professionale che extralavorativo.

Il grafico illustrato in figura 7 mostra invece la distribuzione delle diverse esposizioni rilevate a seconda della categoria di agente cancerogeno (A, B, C) e del diverso grado di forza di associazione attribuita dal panel multidisciplinare. Complessivamente, sono state rilevate un totale di **202 esposizioni ad agenti cancerogeni noti o sospetti**. Si sottolinea come il dato riportato riguardi il **numero di esposizioni** e non il numero di casi, in quanto per un singolo caso possono essere state registrate esposizioni a più agenti, ognuna caratterizzata da un proprio peculiare grado di certezza. In particolare, in **52 casi** sono state registrate esposizioni a **multipli fattori di rischio**, e di questi in **11 casi a più di 3 agenti** cancerogeni nel corso della vita.



Figura 7- Distribuzione delle esposizioni per GRUPPI di AGENTI (n.= 202)

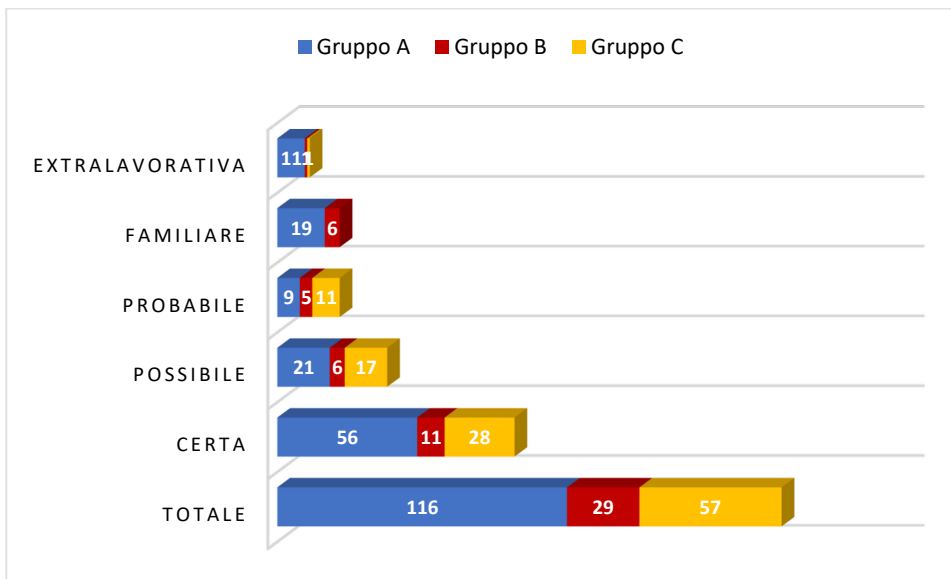
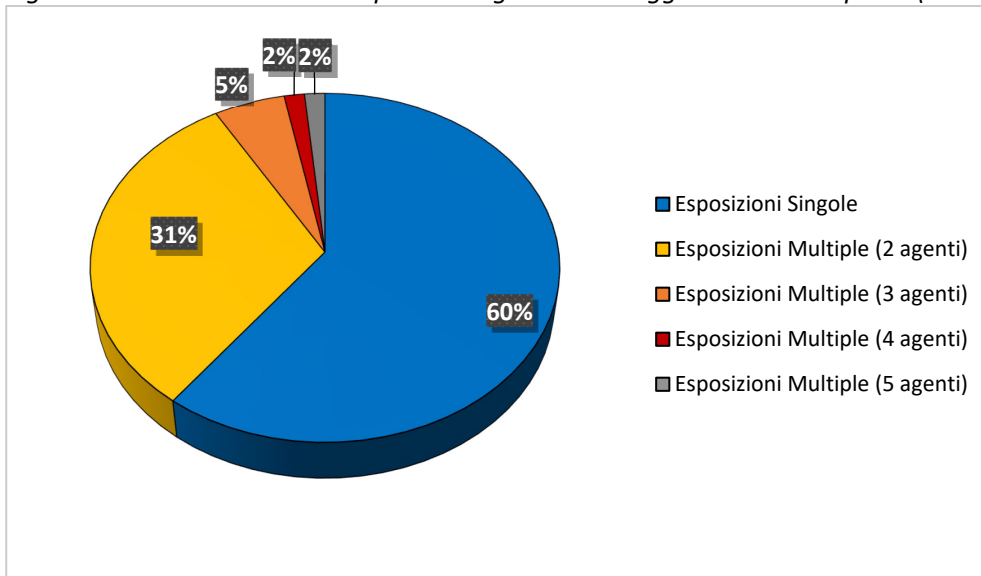
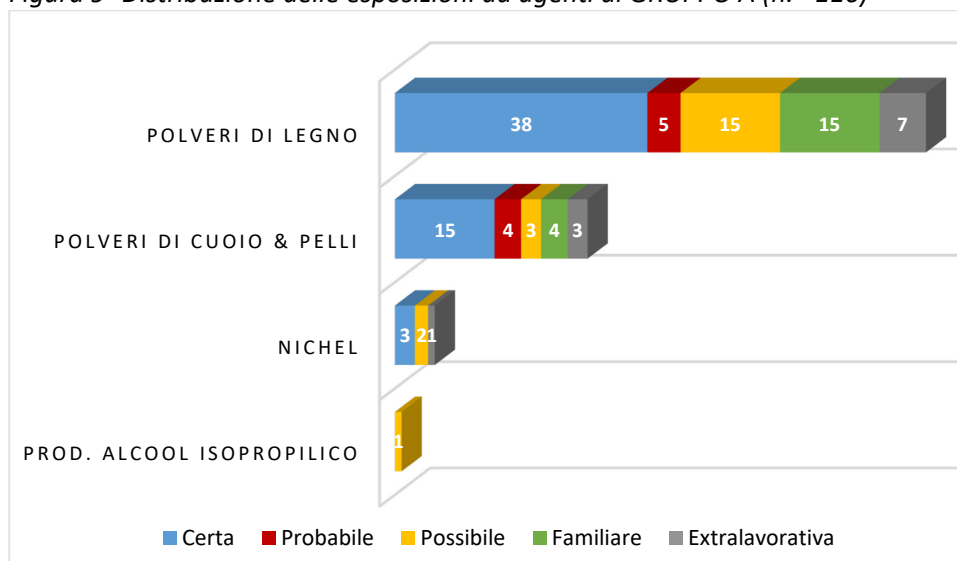


Figura 8- Distribuzione dei casi per n. di agenti cui il soggetto è stato esposto (n.= 202)



Il maggior numero di esposizioni nei casi arruolati è avvenuto nei confronti di agenti appartenenti al gruppo A, la cui distribuzione suddivisa per singolo agente e grado di certezza, è riportata nella figura 9. Su un totale di 116 esposizioni a polveri di legno, cuoio o nichel, **56 sono state giudicate professionali certe**. Prevale l'esposizione a polveri di legno (80), in linea con i dati di letteratura, seguito dalle polveri di cuoio e pelli (29), dal nichel (6) e dalla produzione di alcol isopropilico con il metodo dell'acido forte (1). Le polveri di legno rappresentano, quindi, l'agente cancerogeno professionale maggiormente rappresentato nel tessuto produttivo dell'Emilia-Romagna.

Figura 9- Distribuzione delle esposizioni ad agenti di GRUPPO A (n.= 116)



Le mansioni ed i comparti più rappresentati negli esposti a questo gruppo di cancerogeni **sono le lavorazioni di falegnameria**, di riparazione calzature, agricoltura e/o allevamento (Tabella 6).

Tabella 6 – Elenco Mansioni che hanno comportato una esposizione professionale “certa” agli agenti compresi nel gruppo A

POLVERI DI LEGNO		
Codice ISTAT	Descrizione	n.
6.5.2.2.2.9	Falegname	14
6.5.2.2.1.4	Falegname Mobiliere	5
7.2.7.5.4	Assemblatore per la Produzione in Serie di Casse da Imballaggio	2
7.1.4.1.4	Falegname Industriale per Fabbricazione di Pannelli di Legno	1
7.2.7.5.1	Assemblatore per la Produzione in Serie di Mobili	1
6.5.2.2.2.7	Falegname di Cantiere	1
6.1.3.2.2.5	Rivestimentista in Legno	1
6.1.4.2.2	Parquettista	1
8.5.2.1.7	Tagliatore di Legna	1
6.5.3.6.1.9	Tappezziere	2
6.1.3.6.1	Idraulico	1
6.1.4.1.3	Imbianchino	1
6.2.3.1.1.3	Meccanico Manutentore	1
6.5.4.2.1.4	Calzolaio	1
6.4.3.0.0	Agricoltori e Lavoratori Addetti alle Colture ed all' Allevamento	2
6.4.1.1.7	Coltivatore Proprietario	1

6.5.2.3.1.0	Cordaio	1
<b>TOTALE</b>		<b>37</b>

<b>POLVERI DI CUOIO E PELLI</b>		
<b>Codice ISTAT</b>	<b>Descrizione</b>	<b>n.</b>
6.5.4.2.1.4	Calzolaio	7
6.5.4.0.0	Artigiani ed Operai della Lavorazione del Cuoio, delle Pelli e delle Calzature ed Assimilati	2
6.5.4.2.3.7	Incollatore di Calzature	2
6.5.4.2.5.4	Montatore di Calzature	2
6.5.4.2.7.3	Rifinitore di Calzature	2
6.5.4.2.1.7	Calzolaio Ortopedico	1
6.5.4.2.1.8	Calzolaio Riparatore	1
6.5.4.2.3.9	Modellista di Calzature	1
6.5.4.2.5.0	Montapunte di Calzature	1
6.5.4.2.6.8	Sformatore di Calzature	1
6.5.4.2.7.9	Tranciatore di Pelli di Calzoleria	1
6.5.3.4.3	Cucitore di Pelli	1
6.5.4.1.3.2	Pomiciatore di Conceria	1
6.5.4.1.5.1	Tagliatore di Pelli	1
6.5.4.3.2.0	Cucitore (Borsettai Valigiai e Assimilati)	1
<b>TOTALE</b>		<b>25</b>

<b>NICHEL</b>		
<b>Codice ISTAT</b>	<b>Descrizione</b>	<b>n.</b>
3.1.2.1.1	Direttore Tecnico di Officina	1
6.2.1.2.1.1	Saldatore	1
7.2.2.3.0	Finitori, Operai dei Rivestimenti Metallici, della Galvanoplastica ed Affini	1
<b>TOTALE</b>		<b>3</b>

<b>ALCOOL ISOPROPILICO</b>		
<b>Codice ISTAT</b>	<b>Descrizione</b>	<b>n.</b>
7.1.5.9.6.9	Pompista (Impianti Chimici)	1
<b>TOTALE</b>		<b>1</b>

Tabella 7 – Elenco Mansioni che hanno comportato una esposizione professionale “probabile/possibile” agli agenti compresi nel gruppo A

<b>POLVERI DI LEGNO</b>		
<b>Codice ISTAT</b>	<b>Descrizione</b>	<b>n.</b>
6.4.3.0.0	Agricoltore e Lavoratori Addetti alle Colture ed all'Allevamento	4
8.5.1.1.1.1	Bracciante Agricolo	4

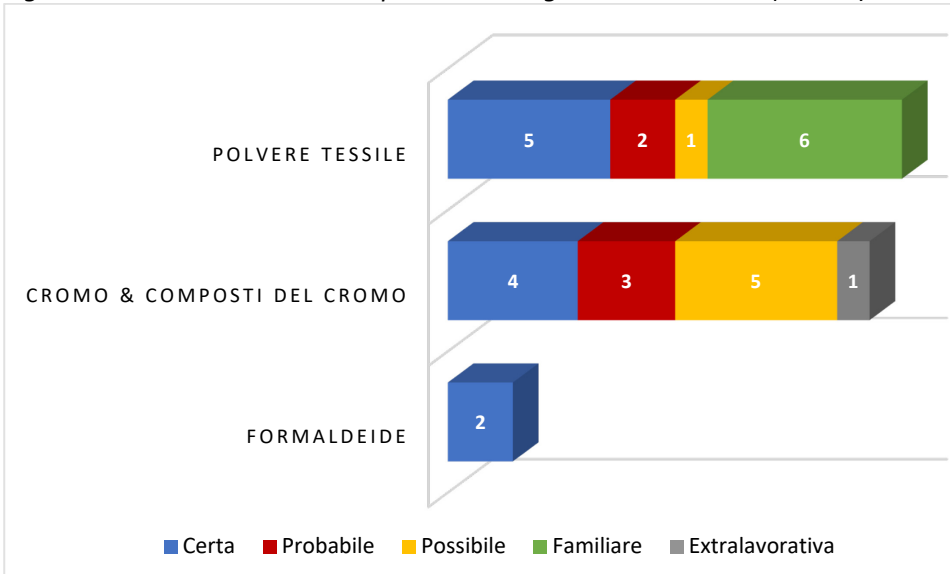
6.4.1.1.7	Coltivatore Proprietario	2
6.4.1.0.0	Agricultori e Lavoratori Agricoli	1
6.4.2.1.1	Allevatore di Bovini	1
6.5.2.2.2.9	Falegname	2
8.6.3.2.1.0	Manovale in Legno	1
7.2.4.0.2.1	Operatore di Segheria Automatica per Produzione in Serie	1
7.0.0.0.0	Conduttori di Impianti, Operatori di Macchinari Fissi e Mobili (Anche in Agricoltura) e Operai di Montaggio Industriale	1
7.2.1.0.0	Operatori di Macchine Automatiche e Semiautomatiche per Lavorazioni Metalliche e per Prodotti Minerali	1
5.1.2.1.2.1	Operatore di Vendita	1
6.2.4.2.2	Operatore di Collaudi Elettronici	1
4.1.0.0.0	Impiegati d'Ufficio	1
<b>TOTALE</b>		<b>21</b>

<b>POLVERI DI CUOIO E PELLI</b>		
<b>Codice ISTAT</b>	<b>Descrizione</b>	<b>n.</b>
6.4.2.1.4	Calzolaio	1
6.5.4.0.0	Artigiani ed Operai della Lavorazione del Cuoio, delle Pelli e delle Calzature ed Assimilati	1
6.5.3.4.7	Pellicciaio	1
6.5.4.1.2.7	Incollatore di Pelli	1
6.5.4.2.7.7	Tranciatore di Suole	1
6.5.4.2.8	Applicatore di Tacchi	1
1.1.2.6.1.0	Direttore di Reparto	1
3.3.4.2.2	Agente di Commercio	1
<b>TOTALE</b>		<b>8</b>

<b>NICHEL</b>		
<b>Codice ISTAT</b>	<b>Descrizione</b>	<b>n.</b>
6.2.2.4.5	Rettificatore di Metalli	1
7.2.1.1.0	Operatori di Macchine Utensili Automatiche e Semiautomatiche Industriali	1
4.1.3.1.4	Magazziniere	1
<b>TOTALE</b>		<b>3</b>

Da non trascurare, inoltre, il numero di casi dei soggetti esposti ad agenti o sostanze appartenenti al Gruppo B. Tale esposizione è presente in anamnesi lavorativa in 23 soggetti su 29, anche in questo caso con differenti gradi di certezza (figura 10).

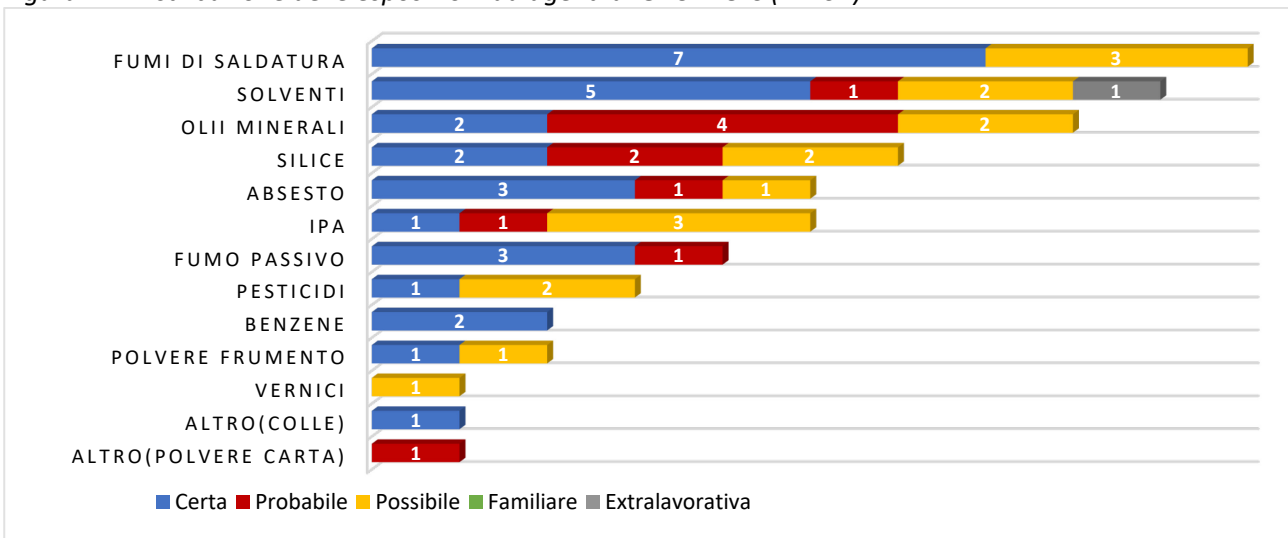
Figura 10- Distribuzione delle esposizioni ad agenti di GRUPPO B (n. = 29)



In questo caso i settori più rappresentativi per le esposizioni sono il settore sanitario per la formaldeide e la lavorazione dei metalli per il cromo. Per quanto concerne le polveri tessili, nel campione analizzato, seppur esiguo, accanto a lavorazioni tessili manifatturiere, si rilevano anche esposizioni per attività di maglieria o sartoria svolte in contesti artigianali o domestici.

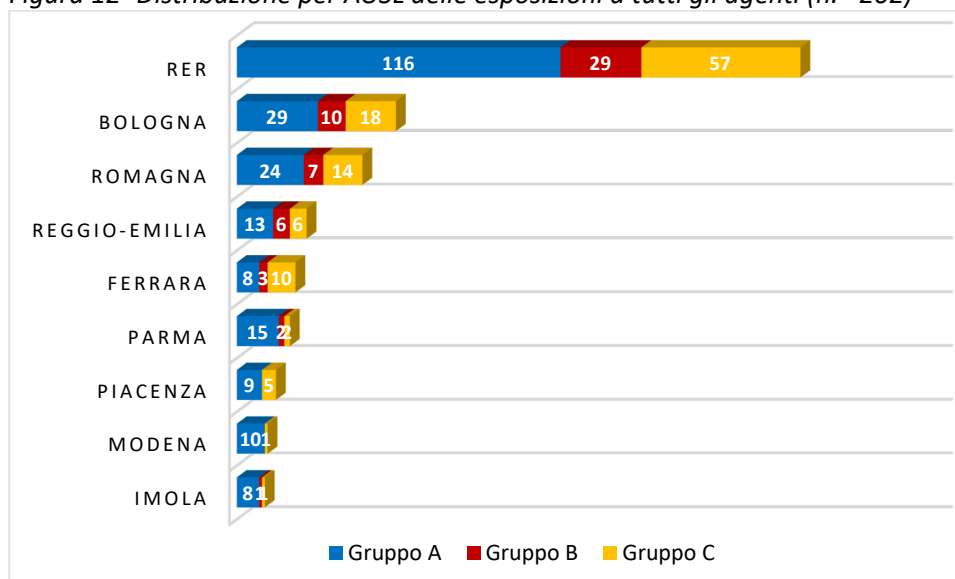
In figura 11 invece sono rappresentati i casi esposti ad agenti di Gruppo C.

Figura 11- Distribuzione delle esposizioni ad agenti di GRUPPO C (n.= 57)



Nei casi in cui i valutatori di secondo livello abbiano ritenuto insufficienti le informazioni contenute nel questionario, il referente della UO PSAL che ha eseguito l'intervista è stato contattato per ulteriori approfondimenti. In tutti i casi l'intervistatore ha fornito informazioni sufficienti per poter ritenere l'approfondimento anamnestico concluso. Nella figura 12 si osserva, invece, la distribuzione territoriale delle esposizioni per tutti gli agenti cancerogeni nella regione Emilia-Romagna.

Figura 12- Distribuzione per AUSL delle esposizioni a tutti gli agenti (n.= 202)



\*Comprende i territori di Forlì, Cesena, Ravenna e Rimini

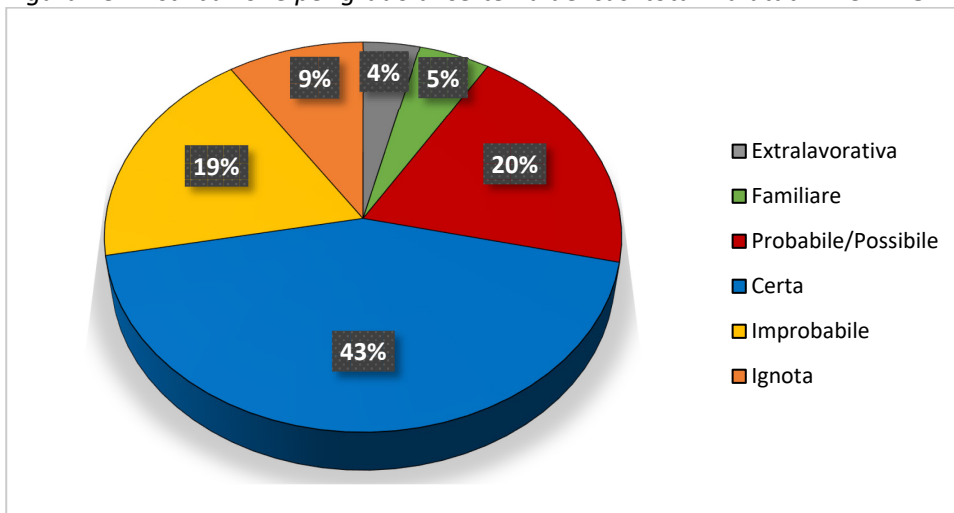
Per esprimere le dimensioni del fenomeno in termini di **frazione eziologica professionale**, è invece necessario **considerare il numero di casi e non più le esposizioni**, che possono anche essere multiple per lo stesso caso. Nella definizione del nesso di causalità, **sono stati considerati di origine professionale tutti i casi con esposizione definita come certa, probabile e possibile.**

Considerando i 182 casi con valutazione definita dell'esposizione, indipendentemente dal gruppo di agenti, risulta che per 79 di essi (43,4%) l'esposizione professionale è stata giudicata come certa, per 36 casi probabile o possibile (19,8%), per 9 casi familiare (4,9%) e per 7 casi extralavorativa (3,8%), mentre per 34 casi (18,7%) improbabile e per 17 (9,3%) ignota (fig. 13).

Si sottolinea che, nei casi in cui si è registrata l'esposizione professionale a più di un fattore di rischio, è stato attribuito il giudizio sull'esposizione coerente con il fattore di rischio più forte, ponderando la valutazione per forza di correlazione e durata di esposizione.



Figura 13- Distribuzione per grado di certezza dei casi totali valutati – TUTTI GLI AGENTI (n.=182)



Inoltre si ritiene corretto separare i soggetti per i quali è stata riscontrata esposizione ad uno o più agenti di gruppo A e B, per i quali esiste evidenza di associazione in letteratura, da quelli esposti ad agenti di gruppo C, di interesse per ora solo ai fini di studio e per successivi approfondimenti.

Nella tabella 8 è riportata la distribuzione per AUSL dei casi esposti ad agenti appartenenti ai gruppi A e B.

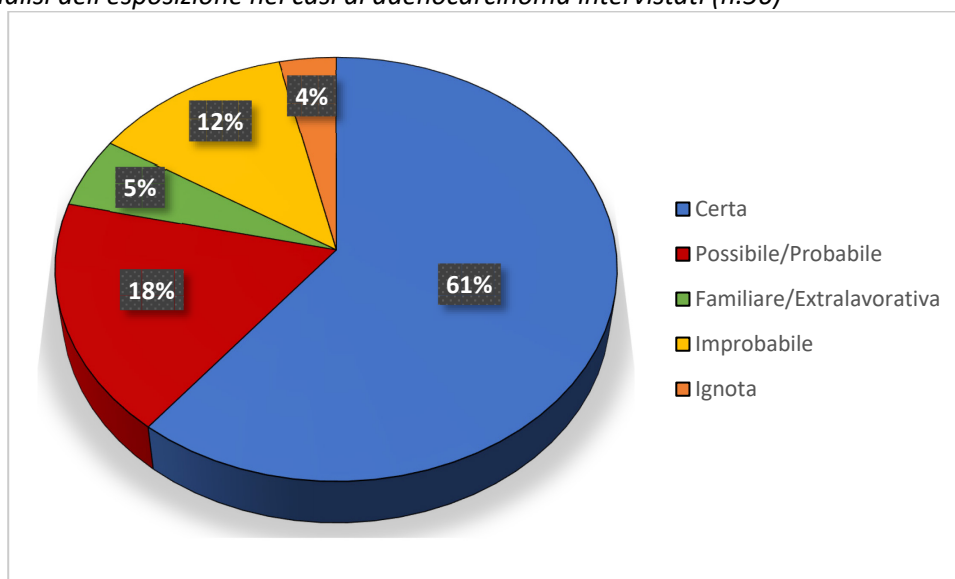
Tabella 8- Distribuzione dei casi valutati dal Panel regionale suddivisi per Azienda USL

AUSL	CLASSE	CERTA	PROBABILE	POSSIBILE	FAMILIARE	EXTRA-LAVORATIVA
PARMA	A	5	-	4	4	2
	B	1	1	-	-	-
MODENA	A	6	-	1	3	-
	B	-	-	-	-	-
REGGIO EMILIA	A	4	2	3	3	1
	B	1	2	2	1	-
ROMAGNA	A	15	3	2	2	2
	B	5	1	-	1	-
FERRARA	A	3	-	1	3	1
	B	-	1	-	2	-
PIACENZA	A	4	-	4	-	1
	B	-	-	-	-	-
BOLOGNA	A	12	5	6	3	3
	B	2	-	5	2	1
IMOLA	A	6	-	1	-	1
	B	1	-	-	-	-
<b>TOTALE</b>		<b>65</b>	<b>15</b>	<b>29</b>	<b>24</b>	<b>12</b>

\*Comprende i territori di Forlì, Cesena, Ravenna e Rimini

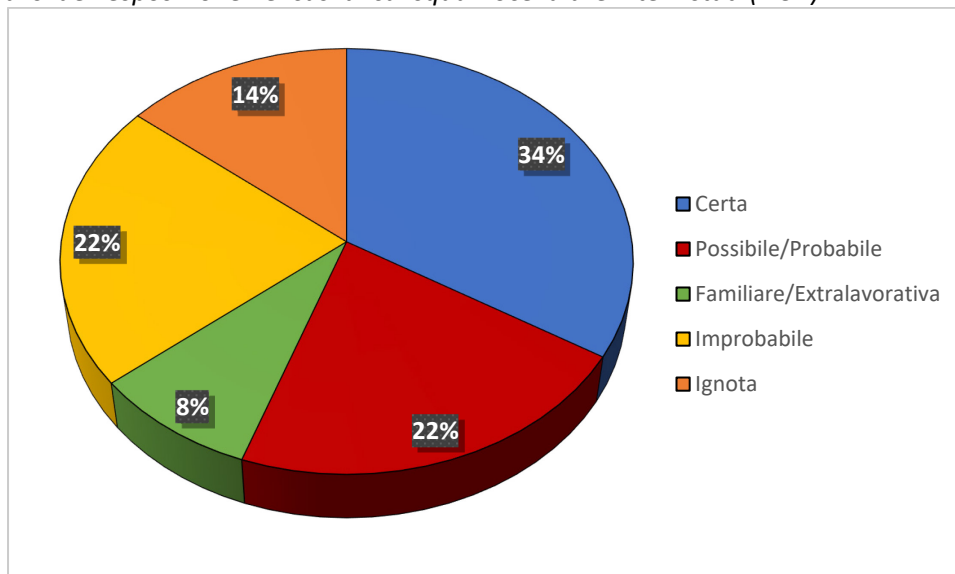
Le prossime figure mostrano l'analisi dell'esposizione ad agenti cancerogeni per le due più frequenti tipologie istologiche di TuNS (adenocarcinoma e carcinoma squamocellulare (rispettivamente figura 14 e 15). Dei 73 casi di **adenocarcinoma ITAC o non ITAC** diagnosticati (ICD-O 8144/3 e 8140/3), ad oggi si è potuto valutare l'esposizione per 56 soggetti, a cui è stato somministrato con successo il questionario anamnestico, dei quali 47 (**83,9%**) hanno riferito una esposizione, anche multipla, ad agenti cancerogeni di classe A, B o C definita dal panel multidisciplinare come **correlata all'attività lavorativa**. In particolare la forza dell'associazione è stata definita come certa in 34 casi, corrispondenti al 60,7% degli adenocarcinomi arruolati (figura 14).

Figura 14- Analisi dell'esposizione nei casi di adenocarcinoma intervistati (n.56)



Dei 140 casi di carcinoma squamocellulare rilevati, sono stati invece intervistati ad oggi 92 casi, dei quali 51 (56%) definiti come di origine lavorativa certa, probabile o possibile. In questo caso i soggetti per i quali si è riscontrata una associazione "certa" con l'esposizione professionale ad agenti cancerogeni scende al 34% (figura 15).

Figura 15- Analisi dell'esposizione nei casi di ca. squamocellulare intervistati (n.92)



Da una analisi puramente descrittiva, con i limiti della scarsa numerosità del campione in studio, quanto emerso dall'esame dei casi di origine professionale appare quindi confermare il dato di letteratura che vede l'istotipo adenocarcinoma più frequentemente associato ad esposizioni lavorative.

Pur con i limiti precedentemente indicati, anche la distribuzione dei casi professionali per topografia conferma il noto dato di maggior interessamento delle cavità nasali, seguite da seni etmoidali e a seguire mascellari (tabella 9).

Tabella 9- Numero casi di TuNS con esposizione professionale certa/probabile/possibile e sede anatomica

Sede anatomica	N. casi tot. Intervistati e valutati (n.182)	N. casi con esposizione professionale certa/probabile/possibile (n.115)
<b>Cavità nasali (C30.0)</b>	100	56 (56,0%)
<b>Seno mascellare (C31.0)</b>	24	15 (62,5%)
<b>Seno etmoidale (C31.1)</b>	32	26 (81,6%)
Altre localizzazioni	14	8
Localizzazioni multiple	12	10

## 8. Conclusioni

Dalla sua istituzione nel 2013, il COR Emilia Romagna ha accertato e arruolato **299 casi di TuNS** epiteliali incidenti dal 2007 in poi, per ognuno dei quali ha avviato una richiesta di intervista. Al 31/12/21 ha definito in modo completo l'esposizione di **182 casi di tumori epiteliali. In 94 casi (pari al 51,6% del totale) si è riscontrata una associazione giudicata correlata con certezza o probabilità/possibilità all'esposizione lavorativa ad agenti cancerogeni per i quali la letteratura indica una correlazione con i TuNS (agenti classificati come appartenenti a gruppo A o B).** Altri 21 casi (11,5%) sono stati correlati con certezza o probabilità/possibilità all'esposizione professionale ad agenti cancerogeni di gruppo C.

Tra i cancerogeni di gruppo A (e anche in assoluto), il principale cancerogeno individuato è la **polvere di legno**, mentre più limitato è il contributo delle **polveri di cuoio**. Tale dato appare sostanzialmente sovrapponibile a quanto rilevato nei precedenti rapporti dell'attività di questo COR.

**I tassi di incidenza calcolati tramite i dati raccolti dal COR risultano essere sovrapponibili alla media nazionale.**

Se da un lato nessun tasso di incidenza complessivo registrato nelle diverse AUSL presenta una differenza statisticamente significativa con la il tasso medio regionale, dall'altro i dati evidenziano per la popolazione femminile un eccesso di TuNS presso l'AUSL di Parma, su cui sarà necessario effettuare i dovuti approfondimenti.

Il principale ambito di miglioramento nel funzionamento del COR è individuabile nella **ottimizzazione della tempestività di arruolamento dei soggetti**, per cercare di diminuire la latenza intercorrente fra la diagnosi istologica dei casi e l'inclusione da parte del COR nel registro. Perseguire questo obiettivo può indirettamente portare anche ad un margine di miglioramento nel tasso di adesione da parte dei pazienti all'intervista e ad un aumento della qualità delle informazioni raccolte.

Si sottolinea che il raggiungimento della **piena operatività del Registro Tumori Regionale** ha consentito la **sistematizzazione dei flussi informativi che alimentano il COR**, che possono essere rappresentati sia da trasmissione di dati "stabilizzati", relativi ad annualità già lavorate dal registro di popolazione e che consentono il controllo della completezza degli arruolamenti effettuati dal COR, sia da trasmissione di dati ancora in lavorazione, che permettono tempestivo approfondimento clinico ed eventuale tempestiva inclusione. Il flusso informativo descritto può portare al superamento delle precedenti metodiche di richiesta attiva diretta alle singole UU.OO. diagnostiche (ad es. UU.OO. di Anatomia Patologica), semplificando e snellendo il debito informativo che questi Servizi devono sostenere nei confronti dei sistemi di registrazione dei tumori.

Si ritiene **concluso il controllo qualitativo dei casi arruolati**, condotto nel periodo 2018-2019 e che ha permesso il raggiungimento di un migliore livello di accuratezza e affidabilità del database del COR, ora in possesso di evidenza di documentazione a supporto diagnostico nel 93.6% dei 299 casi inclusi.

Prosegue la gestione dell'archivio del registro mediante applicativo INAIL offline, in attesa che venga licenziato e reso operativo il software che consentirà la registrazione e la trasmissione dei dati su supporto web, permettendo all'INAIL l'immediata e puntuale disponibilità dei dati consolidati inseriti dal COR e facilitando l'estrazione e l'analisi dei propri dati da parte del COR stesso.

Continua la collaborazione del COR alle attività proposte da INAIL a livello nazionale, con particolare riferimento in particolare all'adesione al progetto "Sviluppo della rete di sorveglianza epidemiologia dei tumori naso-sinusali attraverso il rafforzamento del registro nazionale (ReNaTuNS) per la prevenzione della malattia", con l'obiettivo di effettuare controlli di completezza di arruolamento e contribuire con la propria casistica alla produzione scientifica a livello nazionale.

Risulta inoltre stabile la tempestività di **collaborazione da parte dei rilevatori delle UO PSAL regionali**, con un numero di interviste in lavorazione al termine del biennio 2020-2021 stabile rispetto all'annualità precedente (n. 37 al 31/12/2021, pari al 12% del totale vs n. 26 al 31/12/2019, pari al 10,7% del totale).

Concludendo, considerando i 182 casi con valutazione definitiva dell'esposizione, indipendentemente dal gruppo di agenti, risulta che per 79 di essi (43,4%) l'esposizione professionale è stata giudicata come certa, per 36 casi (19,8%) probabile/possibile, per 34 casi (18,7%) improbabile, per 17 casi (9,3%) ignota, e per 16 casi (8,8%) familiare o extralavorativa. Il risultato mette così in evidenza l'elevata componente eziologica professionale associata all'insorgenza di TuNS.

## 9. Produzione scientifica

- P. Galli et. al: "Descrizione del primo anno di attività del registro tumori naso-sinusali – COR Emilia-Romagna: quali risultati?" ;G Ital Med Lav Erg 2014; 36:4, 72-73 Suppl;
- P. Galli - "Il Registro dei Tumori Naso-Sinusali" - comunicazione orale Congresso "XV Corso di aggiornamento per operatori dei registri tumori italiani: I Tumori cerebrali, i tumori del polmone, gli screening oncologici, i registri specializzati e il manuale di registrazione- Modena, 2015
- Gruppo di lavoro nazionale Re.Na.Tu.NS "Il Registro Nazionale dei Tumori Naso-Sinusali (ReNaTuNS) – Evidenze epidemiologiche, quadro di riferimento, risultati dell'attività di sorveglianza – Primo Rapporto" a cura di INAIL Ricerca – Roma - 2016



- G. Pacassoni, G. Franchino, F. Giacomino, P. Galli” Registrazione dei Tumori Naso-Sinusali (TuNS) in Emilia-Romagna e valutazione esposizione a cancerogeni occupazionali” – poster alla XX Riunione Scientifica AIRTUM- Reggio Emilia 2016
- Gruppo di lavoro nazionale Re.Na.Tu.NS Epidemiological surveillance of sinonasal cancer in Italy and etiological issues<sup>1</sup> - Comunicazione orale alla 2016 ISEE Conference, 1-4 September, Roma
- Comunicazione orale al Convegno Nazionale AIE, “La sorveglianza epidemiologica dei tumori naso-sinusali in Italia: identificazione di esposizioni lavorative atipiche”, Mantova 25-27 ottobre 2017
- Binazzi A, Bonafede M, Corfiati M, Di Marzio D, Massari S, Scarselli A, Eccher S, Cacciatore AM, Mensi C, Galli P, Miligi L, Calisti R, Romeo E, Franchi A, Marinaccio A. La sorveglianza epidemiologica dei tumori naso-sinusali in Italia nel periodo 1989-2012. Bollettino epidemiologico nazionale, nov-dic 2016
- Binazzi A, Corfiati M, Di Marzio D, Cacciatore AM, Zajacovà J, Mensi C, Galli P, Miligi L, Calisti R, Romeo E, Franchi A, Marinaccio A. Sinonasal cancer in the Italian national surveillance system: Epidemiology, occupation, and public health implications. Am J Ind Med. 2018 Mar;61(3):239-250
- Binazzi A, Bonafede M, Corfiati M, Di Marzio D, Cacciatore AM, Zajacovà J, Mensi C, Galli P, Camagni A, Miligi L, Calisti R, Romeo E, Franchi A, Marinaccio A. Incidenza ed eziologia dei tumori naso-sinusali in Italia. Poster, XLIII Convegno AIE 2019. Catania, 23-25 ottobre 2019
- Binazzi A, Mensi C, Miligi L, Di Marzio D, Zajacova J, Galli P, Camagni A, Calisti R, Balestri A, Murano S, Piro S, d'Errico A, Bonzini M, Massacesi S, Sorasio D, Marinaccio A, On Behalf Of ReNaTuNS Working Group. Exposures to IARC Carcinogenic Agents in Work Settings Not Traditionally Associated with Sinonasal Cancer Risk: The Experience of the Italian National Sinonasal Cancer Registry. Int J Environ Res Public Health. 2021 Nov 29;18(23):12593.

Le attività svolte dal COR sono state inoltre oggetto di due tesi nel corso di laurea in Tecniche della Prevenzione nell’Ambiente e nei Luoghi di Lavoro dell’Università di Bologna dai titoli: “Sorveglianza e prevenzione dei tumori Naso-Sinusali di origine professionale in Emilia-Romagna” ed “I tumori naso-sinusali ed esposizione lavorativa: lo stato dell’arte in Emilia-Romagna”.

#### 10. Previsione di attività nel biennio 2022-2024

A livello locale, il COR nel biennio prevede di portare avanti le seguenti attività:

- prosecuzione nella partecipazione ai lavori del Gruppo di Coordinamento Tecnico-Scientifico del Registro Tumori Regionale;
- prosecuzione nelle attività ordinarie di reclutamento di nuovi TUNS incidenti, prediligendo la metodologia di periodica richiesta di dati, sia relativi ad annualità stabilizzate che in lavorazione, al Registro Tumori di popolazione Regionale;





- prosecuzione nelle attività legate al progetto INAIL “Sviluppo della rete di sorveglianza epidemiologia dei tumori naso-sinusalì attraverso il rafforzamento del registro nazionale (Re.Na.Tu.N.S.) per la prevenzione della malattia” con l’impegno di ultimare il controllo di completezza degli arruolamenti nella fascia temporale indicata e a perseguire gli obiettivi che verranno nel tempo posti dal COR coordinatore;
- garantire collaborazione alla conduzione di progetti di ricerca attivati localmente.

## Bibliografia

- (1) Testo unico in materia di salute e sicurezza nei luoghi di lavoro (D.Lgs. 81/2008)
- (2) Primo Rapporto Nazionale ReNaTuNS- ed. INAIL 2016
- (3) Acheson ED, Cowdell RH, Hadfield E, et al. Nasal cancer in woodworkers in the furniture industry. *BMJ* 1968;2:587–96
- (4) 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;43:91–5
- (5) Fu H, Demers PA, Costantini AS, Winter P, Colin D, Kogevinas M, Boffetta P. Cancer mortality among shoe manufacturing workers: an analysis of two cohorts. *Occup Environ Med.* 1996 Jun;53(6):394-8
- (6) Doll R, Morgan LG, Speizer FE. Cancers of the lung and nasal sinuses in nickel workers. *Br J Cancer* 1970;24:623–32
- (7) Gorini G., gruppo di lavoro sul tumore naso-sinusale. Messa a punto e definizione di procedure e standard diagnostici ed anamnestici (Linee Guida) per la rilevazione, a livello regionale, dei casi di tumore dei seni nasali e paranasali; Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro (ISPESL).
- (8) Greiser E., Greiser K.H., Ahrens W., Hagen R., Lazszig R., Maier H., Schick B., Zenner H.P. Risk factors for nasal malignancies in German men: the South-German Nasal Cancer Study. *BMC Cancer* 2012, 12:506.
- (9) Cogliano V.J., Baan R., Straif K., Grosse Y., Lauby-Secretan B., El Ghissassi F., Bouvard V., Benbrahim-Tallaa L., Guha N., Freeman C., Galichet L., Wild C.P. Preventable Exposures Associated with Human Cancers. *Journal of National Cancer Institute* 2011; 103:1827-1839
- (10) Pavela M, Uitti J, Pukkala E. Cancer incidence among copper smelting and nickel refining workers in Finland. *Am J Ind Med.* 2017 Jan;60(1):87-95
- (11) Binazzi A, Ferrante P, Marinaccio A. Occupational exposure and sinonasal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2015 Feb 13;15:49
- (12) D'Errico A, Pasian S, Baratti A, Zanelli R, Alfonso S, Gilardi L, Beatrice F, Bena A, Costa G. A case-control study on occupational risk factors for sino-nasal cancer. *Occupational and Environmental Medicine.* 2009 Jul; 66(7):448-55.



- (13) 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 Oct 28;oemed-2020-106738
- (14) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monographs, Volume 100 - Review of Human Carcinogens. 2012
- (15) Young C., Cherrie J., Van Tongeren M., Fortunato L., Hutchings S., Rushton L. The burden of occupational cancer in Great Britain, Sinonasal cancer. Research Report, Health and Safety Executive 2012
- (16) IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Wood, Leather and some Associated Industries. Vol. 25. 1981
- (17) Alpuim Costa D, Monteiro A, André T, Esteves S, Sargento I, Ferreira M, Alexandre T, Clara A, Freire J and Moreira A (2020) A Potential Link Between Prolonged Cork Exposure and Intestinal-Type Sinonasal Adenocarcinoma – Special Findings of a Retrospective Cohort Analysis. *Front. Oncol.* 10:565036
- (18) Renatuns Sorveglianza epidemiologica dei tumori naso-sinusali - Manuale operativo – INAIL, Ed. ottobre 2020

Allegati

Allegato 1

**Codici di diagnosi dei tumori maligni della cavità nasali e dei seni mascellare, sfenoidale etmoidale ed accessori.**

**Secondo la classificazione ICDIX-CM:**

- 160.0 Tumori maligni delle cavità nasali
- 160.2 Tumori maligni del seno mascellare
- 160.3 Tumori maligni del seno etmoidale
- 160.4 Tumori maligni del seno frontale
- 160.5 Tumori maligni del seno sfenoidale
- 160.8 Altri tumori maligni delle cavità nasali, dell'orecchio medio e dei seni paranasali  
Tumori maligni di sedi contigue, o sconfinanti, delle cavità nasali, orecchio medio e seni paranasali il cui punto di origine non può essere determinato
- 160.9 Tumori maligni dei seni paranasali, non specificati

**Secondo la classificazione ICDX-CM:**

- C30 Tumore maligno di cavità nasale e dell'orecchio medio
- C31 Tumore maligno dei seni paranasali

**Secondo la classificazione ICDO3T:**

- C30.0 Cavità Nasali
- C31.0 Seno mascellare
- C31.1 Seno etmoidale
- C31.2 Seno frontale
- C31.3 Seno sfenoidale
- C31.8 Lesione sconfinante dei seni paranasali
- C31.9 Seno accessorio

Allegato 2

**Classificazione dei tipi istologici maligni dei TuNS arruolabili (WHO, 2017): definizione e rispettivo codice ICD-O e macrogruppi**

Morfologia	Codice ICD-O
<b>I GRUPPO – CARCINOMI A CELLULE SQUAMOSE E VARIANTI</b>	
Carcinoma a cellule squamose cheratinizzante	8071/3
Carcinoma a cellule squamose non-cheratinizzante	8072/3
Carcinoma a cellule squamose NAS*	8070/3
Carcinoma verrucoso	8051/3
Carcinoma a cellule squamose basaloide	8083/3
Carcinoma a cellule squamose papillare	8052/3
Carcinoma squamoso a cellule fusate	8074/3
Carcinoma a cellule squamose acantolitico	8075/3
Carcinoma adenosquamoso	8560/3
Carcinoma linfoepiteliale	8082/3
Carcinoma NUT	8023/3
<b>II GRUPPO - ADENOCARCINOMI</b>	
Adenocarcinoma di tipo intestinale	8144/3
Adenocarcinoma di tipo non-intestinale o NAS*	8140/3
<i>Tumori di tipo salivare</i>	
Carcinoma adenoideo cistico	8200/3
Carcinoma a cellule acinose	8550/3
Carcinoma mucoepidermoide	8430/3
Carcinoma mioepiteliale	8982/3
Adenocarcinoma polimorfo a basso grado	8525/3
Carcinoma epiteliale-mioepiteliale	8562/3
Carcinoma a cellule chiare, NAS*	8310/3
Carcinoma ex adenoma pleomorfo	8941/3
Carcinoma secretorio	8502/3
Carcinoma dei dotti salivari	8500/3
<b>III GRUPPO – CARCINOMI NEUROENDOCRINI</b>	
Carcinoma neuroendocrino ben differenziato (Carcinoide tipico)	8240/3
Carcinoma neuroendocrino moderatamente differenziato (Carcinoide atipico)	8249/3
Carcinoma neuroendocrino poco differenziato a piccole cellule	8041/3



Carcinoma neuroendocrino poco differenziato a grandi cellule	8013/3
Carcinoma neuroendocrino combinato	8045/3
Carcinoma neuroendocrino, NAS*	8246/3
<b>IV GRUPPO – ALTRE NEOPLASIE EPITELIALI</b>	
Carcinoma, NAS	8010/3
Carcinoma indifferenziato naso-sinusale	8020/3
Teratocarcinosarcoma	9081/3
<b>Tumore maligno</b>	8000/3

\* NAS = non altrimenti specificato