

Epidemiologia dei Papillomi Invertiti Naso-sinusali

Angelo d'Errico

Servizio Sovrazonale di Epidemiologia - ASL TO3

Torino, 24 Maggio 2013

Rete dei Servizi di Epidemiologia in Piemonte



Servizio Sovrazonale di Epidemiologia - ASL TO3

Attività svolte in collaborazione con l'Osservatorio TUNS:

- Valutazione e aggiornamento della letteratura sui TUNS
- Redazione di report basati su analisi epidemiologiche descrittive
- **Conduzione di studi epidemiologici analitici**
- Formazione delle intervistatrici
- Aggiornamento questionario

Epidemiologia dei Papillomi Invertiti naso-sinusali (Pinv)

- i papillomi invertiti naso-sinusali sono **tumori benigni** che originano dall'epitelio della cavità nasale e dei seni paranasali
- rappresentano il **70% dei papillomi naso-sinusali**
- le **sedi più frequenti** sono le **pareti laterali delle cavità nasali e il seno etmoidale**
- il termine “invertito” si riferisce alla loro **crescita endofitica** che li rende **aggressivi a livello locale**, causando spesso gravi alterazioni dell'osso e dei tessuti circostanti
- la loro rilevanza clinica è anche dovuta alle loro **frequenti recidive** e al fatto che circa il **10% evolve in tumori maligni**, principalmente carcinomi squamosi
- la loro **incidenza** annuale è di circa **0.5-1.0 caso per 100.000 abitanti**, con una predominanza maschile (rapporto 3 a 1) e un'età media alla diagnosi nella sesta decade di vita

Eziologia dei Papillomi Invertiti naso-sinusali

- **l'eziologia dei Pinv non è ben conosciuta**
- alcuni studi hanno dimostrato la presenza del **papillomavirus (HPV)** nel DNA dei Pinv in circa un quarto dei casi, anche se in oltre il 50% dei Pinv recidivanti o con alto grado di displasia (57.9% and 55.8%, rispettivamente)
- il **fumo di sigaretta** è sospettato di essere una delle cause di Pinv, sulla base di alte proporzioni di fumatori in serie di casi, ma in studi analitici non sono stati riscontrati eccessi significativi
- la **poliposi nasale** è anche stata proposta tra i fattori di rischio, ma i risultati in letteratura non sono consistenti

Eziologia professionale dei Papillomi Invertiti?

- sulla base di un'alta proporzione di casi di Pinv occupati nell'industria dell'acciaio in uno studio inglese (54%), è stato ipotizzato che l'esposizione ad agenti occupazionali in questo settore produttivo potesse aumentare il rischio di Pinv (Majumdar et al., 1984)
- un successivo studio caso-controllo tedesco su 47 casi di Pinv ha trovato esposizioni cumulative più elevate tra i casi, rispetto ai controlli, per diversi agenti occupazionali: amianto, polveri tessili, di legno, di cemento e di carbone, solventi organici, fumi di pece o catrame, fumi di saldatura (Deitmer & Wiener, 1996)
- a causa del limitato numero di casi esposti a ciascun agente, nessuna delle esposizioni era significativa in questo studio, ma aggregando gli agenti aeriformi fu osservato un elevato rischio per esposizione a “sostanze nocive inalatorie”
- un altro recente studio caso-controllo condotto ad Hong Kong ha riportato un eccesso significativo per occupazione nell'industria manifatturiera, ma lo scarso numero di casi esposti ai vari agenti non ha permesso di esaminare la relazione con esposizioni specifiche (Sham et al., 2010)

Obiettivi dello studio

- nonostante il sospetto che l'esposizione ad agenti occupazionali possa aumentare il rischio di sviluppare Pinv appaia giustificato, nessuno studio finora era dotato di potenza statistica sufficiente per valutare la relazione con specifiche sostanze
- quindi obiettivo di questo studio era quello di **esaminare il rischio di Pinv associato alla pregressa esposizione a fattori di rischio sospetti o noti per i carcinomi naso-sinusali, avendo a disposizione una maggiore potenza statistica**
- in particolare per quelli presenti nell'industria metalmeccanica, data la sua alta prevalenza di occupazione in Piemonte

DISEGNO DELLO STUDIO PIEMONTESE SUI PAPPILLI INVERTITI

STUDIO CASO-CONTROLLO

CASI INCIDENTI 1996-2007: 148 casi (21 esclusi per mancanza intervista; non partecipazione: 7%)

rilevati attivamente dall'Osservatorio dell'ASL CN1

intervistati per mezzo di questionario su:

- stili di vita e loro durata (fumo di sigaretta, alcool)
- storia lavorativa (periodo, settore produttivo, mansione, caratteristiche del lavoro)
- tipologia di legno utilizzato (per gli esposti a polvere di legno)

CONTROLLI OSPEDALIERI 1998-2002: 337 casi (non partecipazione: 5%)

- appaiati (freq.) ai TuNS per età (10 anni), sesso e provincia di residenza; 3 controlli per caso
- ricoverati in Ortopedia con diagnosi di fratture, escludendo le fratture dell'arto superiore e quelle del piede
- ricoverati in ORL con diagnosi di fratture piramide nasale, scialoadenosi / scialoadenite, otite croniche o sindromi vertiginose in assenza di ipoacusia
- Intervistati per mezzo dello stesso questionario usato per i casi

Fattori di rischio occupazionali valutati nello studio piemontese sui Pinv

ESPOSIZIONI	CLASSIFICAZIONE IARC
Polvere di legno	1
Polvere di cuoio	1
Nichel composti	1
Cromo (VI) composti	1
Idrocarburi policiclici aromatici	Benzo[a]pirene (1); Dibenzo[a,h]pyrene (2A)
Fumi di saldatura	2B
Arsenico	1
Nebbie di oli minerali	1 (skin)
Formaldeide	1
Farina	NC
Cacao	NC
Solventi organici	Tri- e Tetrachloroethylene (2A); 1,2,3-Trichloropropane (2A)
Polveri inorganiche (Silice e Carbone)	Silica (1); Coke production (1)
Polveri tessili	Textile manufacturing industry (2B)
Nebbie di acidi forti (H ₂ SO ₄)	Manufacture of isopropyl alcohol by strong acid process (1)
Tannini	3
Nebbie di vernice	Painter (occupational exposure as) 1

Attribuzione dell'esposizione - I

- per ogni periodo lavorativo di almeno 6 mesi, sulla base delle informazioni contenute nell'intervista la probabilità e l'intensità di esposizione a ciascun agente sono state attribuite separatamente da un epidemiologo occupazionale e da un medico del lavoro, entrambi non a conoscenza dello stato di caso (se caso o controllo)
- in caso di attribuzioni discordanti (38%), probabilità e intensità di esposizione sono state attribuite da un esperto in igiene industriale, anch'egli ignaro dello stato di caso (casi 1996-2000 e controlli)
- 4 livelli di probabilità: <10%, 11-50%, 51-90%, >90%)
- 4 livelli di intensità: non esposto, esposizione bassa, media, alta

Attribuzione dell'esposizione - II

Per ogni periodo lavorativo (almeno 6 mesi continuativi nello stessa occupazione in un'azienda) probabilità e intensità di esposizione attribuite sulla base delle seguenti informazioni:

- tipo di produzione dell'azienda
- dimensioni dell'azienda
- mansione dell'intervistato
- descrizione, frequenza e durata dei compiti svolti nella mansione
- dimensioni dell'ambiente di lavoro
- descrizione dei macchinari presenti nell'ambiente di lavoro
- sostanze chimiche utilizzate dall'intervistato
- proporzione del tempo di lavoro trascorso all'aperto
- presenza di fumi, polveri, gas e vapori nell'ambiente di lavoro
- uso di mezzi di protezione individuali
- presenza ed efficienza dei sistemi di ventilazione e di aspirazione localizzata nell'ambiente di lavoro
- numero di persone che lavoravano in prossimità dell'intervistato
- descrizione delle attività svolte dalle persone che lavoravano in prossimità dell'intervistato
- sostanze chimiche utilizzate dalle persone che lavoravano in prossimità dell'intervistato

Esposizione cumulativa basata sulla durata pesata dell'esposizione

PROBABILITÀ		INTENSITÀ			DURATA		
		Bassa	Media	Alta			
		Pesi assegnati			Anni di esposizione		
10-50%	Bassa	0.3	0.3	0.3	3.5	3.5	3.5
50-90%	Media	0.5	0.7	0.7	2.0	1.5	1.5
>90%	Alta	0.7	1.0	1.0	1.5	1.0	1.0

Analisi statistica

- regressione logistica non condizionale per la stima del rischio di Pinv associato all'esposizione pesata agli agenti esaminati (>1 anno) e all'esposizione cumulativa (1-5 anni, >5 anni)
- esposizione cumulativa ottenuta sommando la durata di esposizione pesata tra i tutti i periodi lavorativi
- escludendo gli ultimi 5 anni di esposizione precedenti alla diagnosi
- analisi preliminare controllata per variabili demografiche (età, sesso, area di residenza)
- analisi finale controllata per variabili demografiche (età, sesso, area di residenza), fumo di sigaretta (3 categorie) e co-esposizioni significative ($p < 0.05$)

Popolazione dello studio piemontese sui Pinv

COVARIATE	<i>Papillomi invertiti</i>		<i>Controlli</i>	
Sesso	n	%	n	%
maschi	102	80.3	234	69.4
femmine	25	19.7	103	30.6
Classi di età	n	%	n	%
20-39 anni	7	5.5	13	3.9
40-49 anni	20	15.8	40	11.9
50-59 anni	32	25.2	62	18.4
60-69 anni	45	35.4	109	32.3
70+ anni	23	18.1	113	33.5
Fumo di sigaretta	n	%	n	%
fumatori	52	40.9	102	30.3
non fumatori	37	29.1	129	38.3
ex-fumatori	37	29.1	102	30.3
TOTALE	127	100.0	337	100.0

RISULTATI

Odds ratio associati all'esposizione a fattori di rischio occupazionali, controllati per età, sesso e provincia di residenza (>1 caso esposto)

AGENTE	n. casi esposti	Esposizione (>1 anno)	Esposizione Cumulativa: 1-5 anni	Esposizione Cumulativa: >5 anni
		OR (95% CI) ¹	OR (95% CI) ¹	OR (95% CI) ¹
polvere di legno	10	1.24 (0.51-3.03)	1.61 (0.49-5.29)	0.96 (0.28-3.35)
polvere di cuoio	2	3.58 (0.43-29.7)	-	-
nichel	3	∞ (p=0.02)	-	-
cromo	3	2.02 (0.39-10.6)	2.02 (0.12-32.9)	2.19 (0.29-16.6)
IPA	28	0.78 (0.45-1.33)	0.93 (0.41-2.07)	0.74 (0.39-1.39)
fumi di saldatura	25	2.31 (1.22-4.37)	4.40 (1.53-12.6)	1.68 (0.79-3.59)
nebbie di olii	23	1.21 (0.65-2.22)	2.25 (0.94-5.43)	0.80 (0.36-1.77)
formaldeide	2	1.01 (0.17-6.10)	-	-
silice	19	1.35 (0.70-2.60)	2.05 (0.91-4.63)	0.74 (0.26-2.14)
polvere di carbone	3	1.21 (0.27-5.32)	1.09 (0.19-6.42)	1.69 (0.13-22.6)
polveri tessili	9	0.86 (0.35-2.08)	1.38 (0.55-3.45)	0.30 (0.04-2.56)
nebbie di acidi forti	6	1.38 (0.46-4.13)	1.04 (0.24-4.45)	2.57 (0.45-14.6)
nebbie di vernice	9	1.46 (0.59-3.62)	0.89 (0.27-3.00)	3.21 (0.77-13.3)
solventi organici	32	2.24 (1.29-3.87)	1.93 (0.88-4.21)	2.56 (1.28-5.12)

RISULTATI

Odds ratio associati all'esposizione a fattori di rischio occupazionali, controllati per età, sesso, provincia di residenza, fumo di sigaretta e co-esposizioni (p<0.05)

AGENTI	ESPOSIZIONE (>1 anno)	ESPOSIZIONE CUMULATIVA			
	OR (95% CI)	Categoria di esposiz.	N. casi esposti	N. contr. esposti	OR (95% CI) ¹
fumi di saldatura	2.14 (1.12-4.08)	1–5 anni	11	7	4.06 (1.39-11.9)
		> 5 anni	14	21	1.55 (0.71-3.38)
solventi organici	2.11 (1.21-3.67)	1–5 anni	13	21	1.88 (0.86-4.15)
		> 5 anni	19	22	2.55 (1.27-5.12)

OR non significativo per il fumo di sigaretta; fumatori: OR=1.45, 95% CI: 0.81-2.61; ex-fumatori: OR=1.21, 95% CI: 0.67-2.20

DISCUSSIONE

PUNTI DI FORZA DELLO STUDIO

- elevato numero di casi inclusi
- conferma istologica della diagnosi
- accurata ricostruzione dell'esposizione agli agenti occupazionali
- aggiustamento in analisi per tutti i cancerogeni noti o sospetti per i TuNS

LIMITI

- uso di controlli ospedalieri
- mancanza di informazioni su HPV
- possibile recall bias
- possibile interviewer's bias (status di caso non cieco)
- possibile reporting differenziale al COR-TuNS legato all'esposizione occupazionale

CONCLUSIONI

- lo studio ha identificato diversi agenti associati all'incidenza di papillomi invertiti: **fumi di saldatura, vapori di solventi organici e composti del nichel**
- le stime di rischio associate ai primi due agenti sono basate su un **consistente numero di casi esposti** (25 per i fumi di saldatura e 32 per i solventi organici)
- **l'effetto dose-risposta osservato per i solventi organici** supporta l'esistenza di una **relazione causale con i Pinv**
- appare **difficile escludere che l'associazione con i fumi di saldatura sia dovuta all'esposizione al nichel**, presente nell'acciaio inox
- **nessuna associazione con il fumo di sigaretta**, anche se non è possibile escludere un modesto incremento di rischio

d'Errico A, Zajacova J, Cacciatore A, Baratti A, Zanelli R, Alfonzo S, Beatrice F. Occupational Risk Factors for Sinonasal Inverted Papilloma: a case-control study . Occup Environ Med, in stampa.

Grazie per l'attenzione!