

FACTORES ASOCIADOS EN EL DESARROLLO DE CANCER DE SENOS
NASALES Y PARANASALES EN TRABAJADORES DE LA INDUSTRIA DE LA
MADERA: REVISION SISTEMATICA.



Autores:

Yury Paola Blandón Castaño MD

Karen Lorena Gutiérrez Moreno MD

Asesor:

Cesar Augusto Carrascal Anzoátegui. Médico - Fisiatra, calificador médico
laboral, profesor Universidad del Rosario, asesor de empresas de la Seguridad
Social para asuntos médico laborales

1. Título: Factores asociados en el desarrollo de cáncer de senos nasales y paranasales en trabajadores de la industria de la madera: revisión sistemática.

2. Investigadores: Yury Paola Blandón Castaño MD

Karen Lorena Gutiérrez Moreno MD

Cesar Augusto Carrascal Anzoátegui. Médico - Fisiatra, calificador médico laboral, profesor Universidad del Rosario, asesor de empresas de la Seguridad Social para asuntos médico laborales.

3. Resumen:

Introducción: La primera evidencia de una posible asociación entre el cáncer nasal y la exposición al polvo de madera se informó en Inglaterra en 1960. Los tumores malignos de nariz y cavidades paranasales o nasosinusales son relativamente poco frecuentes, representando entre el 0,2% y 0,8% de los tumores malignos del organismo.

Objetivo: Establecer los factores asociados en el desarrollo de cáncer de senos nasales y paranasales en trabajadores de la industria de la madera.

Materiales y métodos: Por medio de una revisión sistemática de la literatura en las bases de datos de PubMed, Scopus, SciELO y Cochrane, se seleccionaron artículos entre el año 1968 y 2018 en idioma inglés y español utilizando los términos MeSH o palabras claves: occupational, factors, cancer, sinonasal, wood y los operadores booleanos “AND” y “OR”.

Resultados: La exposición al polvo de madera se asoció con un riesgo mayor en hombres para el desarrollo de adenocarcinoma en los ebanistas (OR = 35.4, IC 95% = 18.1–69.3) y carpinteros (OR = 25.2, IC del 95% = 14.6–43.6), en relación a las mujeres se evidencio un mayor riesgo de carcinoma de células escamosas (SCC) (OR = 9.5, IC 95% = 1.7–54.1) y se observó que el desarrollo de adenocarcinoma está asociado principalmente a la exposición a madera dura (OR: 33.8 IC 95%: 3.22– 351 p: 0.003. La edad media al momento del diagnóstico fue de 62 años.

Conclusión: Dentro de los factores de riesgo asociados con el desarrollo de cáncer de senos nasales y paranasales en la población trabajadora, se encontraron la exposición al polvo de madera dura, el tiempo de exposición de larga data y el sexo, siendo más predominante en hombres al parecer relacionado con la actividad laboral.

4. Introducción:

Los trabajadores de la madera están expuestos a una serie de factores de riesgo de cáncer, especialmente polvo de madera y productos químicos sintéticos utilizados para conferir resistencia y durabilidad a la madera. La forma en que se presenta la exposición ⁽¹⁾, está dada durante el proceso y manejo de la madera,

paneles contrachapados y aglomerados que generan polvo de serrín, que contiene partículas minúsculas conocidas también con el nombre de virutas, además, a través del uso de máquinas que emiten partículas, cuyos tamaños varían de acuerdo a la herramienta a utilizar desde partículas mayores de 100 μm , con una velocidad de decenas de metros por segundo. Las partículas de madera muestreadas con diámetros aerodinámicos entre 10-100 μm ha sido la mayor preocupación en el estudio de enfermedades de tracto respiratorio superior, causante del cáncer nasal o enfermedades asociadas a la exposición del polvo de madera dura ⁽²⁾. La evidencia global de carcinogenicidad parece ser la más fuerte para la exposición al polvo de madera dura y el riesgo de adenocarcinoma, pero es débil o inexistente en cuanto a la exposición al polvo de madera blanda ⁽³⁾.

La exposición al polvo de madera se produce potencialmente durante varios puntos en la producción de contrachapado. Las exposiciones más altas se producen durante el lijado, el mecanizado y el aserrado necesarios para terminar el contrachapado una vez que las capas (o chapas) se han pegado y prensado. Otras áreas donde la exposición puede ocurrir en concentraciones más bajas es donde los registros en bruto se convierten en chapa y se cortan a medida ⁽⁴⁾. Sin embargo, no fue hasta la regulación del Control de Sustancias Peligrosas para la Salud (COSHH) (1988) que se establecieron estándares para el polvo en la atmósfera. El objetivo principal era reducir las enfermedades profesionales en la industria del mueble, incluidas las condiciones asociadas con la exposición al polvo, como el asma y las erupciones cutáneas, estableciendo un marco simple para controlar los niveles de polvo en el lugar de trabajo ⁽⁵⁾.

Los cánceres de cavidades paranasales (CaCPN) son neoplasias infrecuentes, que corresponden sólo al 3% de los carcinomas de cabeza y cuello, y sólo al 0,5% de todas las neoplasias. Comprenden las neoplasias de los senos maxilares, etmoides, esfenoides y frontales. Tienen una alta incidencia en Asia, particularmente en Japón y los sitios de afección más comunes son el seno maxilar (60%), la cavidad nasal (20%) y los senos etmoidales (16%), seguidos por el esfenoides y senos frontales ⁽⁶⁾. La exposición al polvo de madera se ha relacionado específicamente con el adenocarcinoma (ADCN). Actualmente, la exposición al polvo de madera tiene un gran impacto en la salud ocupacional ⁽⁷⁾. Posee una incidencia anual de 1 a 3 casos por 100.000 personas por año, y afectan a pacientes entre 60 y 70 años de la edad, con una incidencia máxima entre los 50 a 59 años. Son más frecuentes en hombres que mujeres (2:1), lo que puede reflejar exposición ocupacional ⁽⁶⁾.

El antecedente de haber trabajado en contacto con la madera, aunque sea por corto tiempo, debe considerarse como un factor de riesgo elevado para desarrollar adenocarcinomas nasosinusales (ACNS) y en estos casos debe ser descartado ante todo trabajador que presente cualquier tipo de afección nasosinusal ⁽⁸⁾.

Ante la situación planteada, en un estudio realizado por R. Breheret y colaboradores en el año 2011 cuyo objetivo fue un análisis retrospectivo de los resultados oncológicos y la morbilidad de adenocarcinoma e identificación de factores de supervivencia, encontró que los síntomas iniciales en orden de frecuencia fueron epistaxis (71%), obstrucción nasal (64%), rinorrea (33%) y anosmia (26%) ⁽⁹⁾. Al ser tan inespecíficos generan que el diagnóstico inicial de

estos tumores generalmente se retrasa y se diagnostiquen erróneamente como patología nasosinusal benigna; además el acceso difícil en el examen físico por su ubicación principal en el seno etmoidal causa que muchos trabajadores sean diagnosticados en etapas avanzadas ⁽¹⁰⁾.

El tiempo de exposición promedio al polvo de madera peligroso es de 25,6 años, con latencias críticas (definido como intervalo de tiempo entre la primera exposición al polvo de madera peligrosa y el diagnóstico de adenocarcinoma) de 36,6 años a 44,7 años. Esto indica que las personas afectadas a menudo se retiran en el momento del diagnóstico, de ahí la importancia de las evaluaciones periódicas para las personas expuestas al polvo de madera, incluso años después del final de la exposición ocupacional ⁽¹¹⁾.

En un estudio realizado en Marseille, Francia por J. Michel y colaboradores en el año 2016 cuyo objetivo fue realizar un análisis estadístico de los aspectos epidemiológicos, clínicos, histológicos y terapéuticos de una serie de pacientes con adenocarcinomas sinusales (SADC) y determinar su impacto en términos de supervivencia global y libre de enfermedad, en una muestra de cinco mujeres (12,8%) y 34 hombres (87,2%). Su edad promedio en el momento del diagnóstico fue de 65,7 años (rango 40,2-85,6 años). El tumor estaba en el lado derecho en 12 casos (30.8%), en el izquierdo en 13 casos (33.3%) y en la línea media en 14 casos (35.9%). Se encontró un factor de riesgo ocupacional para 19 pacientes (48.7%): un paciente había trabajado en la industria del cuero y 18 eran trabajadores de la madera. La duración de la exposición al polvo de madera se informó en 14 casos y fue de 21,8 años (rango 4-38 años). No hubo información disponible sobre el grado de exposición al polvo de madera. La duración media del seguimiento en esta serie fue de 51.9 meses (rango 8-180 meses) ⁽¹²⁾.

El resultado de estos estudios permitió establecer que el polvo de madera y cuero está asociado con el desarrollo de estos tumores, por lo general con un retraso considerable entre el comienzo de la exposición al polvo y la presentación (hasta 40 años). Esta asociación se notó por primera vez en los muebles fabricantes de Buckinghamshire, Reino Unido, en la década de 1960 por Ascheson et al ⁽¹⁰⁾.

Por otra parte, la asociación entre adenocarcinoma y exposición al polvo de madera, especialmente madera dura, está bien establecido y contribuyó a su clasificación por parte de la Agencia Internacional para la investigación sobre el cáncer (IARC), siendo esta exposición definitivamente cancerígena para los humanos ⁽¹³⁾.

Un estudio realizado por Hernberg y colaboradores, tomando casos y referentes los cuales se distribuyeron con respecto a la exposición a varios tipos de polvo de madera, encontró asociaciones entre el cáncer nasal y el sinonasal y la exposición a polvo de madera dura o mixta (pares discordantes 14: 2), solo polvo de madera blanda (13: 4), cromo (16: 6), níquel (12: 5, soldadura, corte con llama y soldadura (17: 6).

La exposición al polvo de madera dura solía ir acompañado por exposición al polvo de madera blanda, porque la exposición se había producido en la industria de los muebles. Por otro lado, aquellos trabajadores que habían estado

expuestos solo al polvo de madera blanda solían haber trabajado como aserraderos y carpinteros en obras de construcción. Dos casos, pero no los referentes, probablemente también habían sido expuestos a los conservantes de la madera que consisten en clorados, fenoles y arsenicales en aserraderos. La exposición a pinturas y lacas también mostró una fuerte asociación con el cáncer nasal y el sinonasal (distribución de pares discordantes 12:10), pero esta exposición a menudo ocurrió junto con la exposición a la madera dura o polvo de madera mezclada. Hubo siete casos y tres referentes expuestos a la madera dura o polvo de madera mezclado solamente, mientras que dos casos y ningún referente había sido expuesto a lacas y pinturas, pero no al polvo de madera. De ellos, uno también había sido expuesto a cromo y níquel y uno para químicos, en la industria del cuero. Dos casos adicionales (ambos pintores) habían sido expuestos tanto al polvo de madera blanda (pero no de madera dura) y a las pinturas. Ocho casos y no hay referentes habían sido expuesto tanto a la madera dura o polvos de maderas mixtas y para pinturas y lacas. La asociación entre el cáncer nasal y el sinonasal y la exposición a polvos de madera dura, madera blanda o madera mixta también fue la misma cuando solo se consideraron exposiciones que ocurrieron por más de 20 o 30 años antes del momento del diagnóstico ⁽¹⁴⁾.

Sin embargo, en un estudio realizado por Siew y colaboradores el cual fue publicado en el año 2017 donde el objetivo fue proporcionar una evidencia más sólida para ayudar en la comprensión del papel de la exposición ocupacional acumulativa (CE) al polvo de madera mezclada (con madera de coníferas) en la etiología del cáncer nasal, en el análisis univariado, se observó un riesgo cada vez mayor de aumento de CE a polvo de madera para el adenocarcinoma nasal, con un riesgo 29 veces mayor en la categoría de CE más alta. Después del ajuste con formaldehído, los riesgos de adenocarcinoma nasal se mantuvieron significativos y se incrementaron consistentemente desde tres veces en la baja a ocho en la categoría moderada y 17 en la categoría de CE alta. Se observó un exceso de riesgo diez veces mayor de CE moderado a formaldehído y riesgo de adenocarcinoma nasal en un análisis univariado, pero el exceso disminuyó a 2.06 (IC del 95%: 1.16 - 3.60) cuando se agregó la exposición al polvo de madera al modelo. No se detectó una asociación entre la exposición al polvo de madera y el cáncer nasal sin adenocarcinoma. Ni el cáncer nasal salvo el adenocarcinoma ni los cánceres nasofaríngeos pudieron vincularse a la CE con el formaldehído. Como conclusión los trabajadores de la madera tenían un riesgo elevado de adenocarcinoma nasal pero no de otros tipos de cáncer nasal o nasofaríngeo. Dado que los trabajadores de la madera en nuestra población están expuestos principalmente al polvo de madera blanda, los resultados implican que la madera blanda también podría ser carcinogénica. Por lo tanto, el límite de exposición profesional (OEL) europeo para maderas blandas y polvo mixto de madera blanda podría considerarse como carcinógeno potencial incluso a niveles de exposición bajos ⁽³⁾.

Teniendo en cuenta lo anterior estos tumores representan un importante problema de salud laboral con serias consecuencias de morbimortalidad, por lo que es preciso un diagnóstico precoz y un adecuado tratamiento ⁽¹⁵⁾.

5. Metodología:

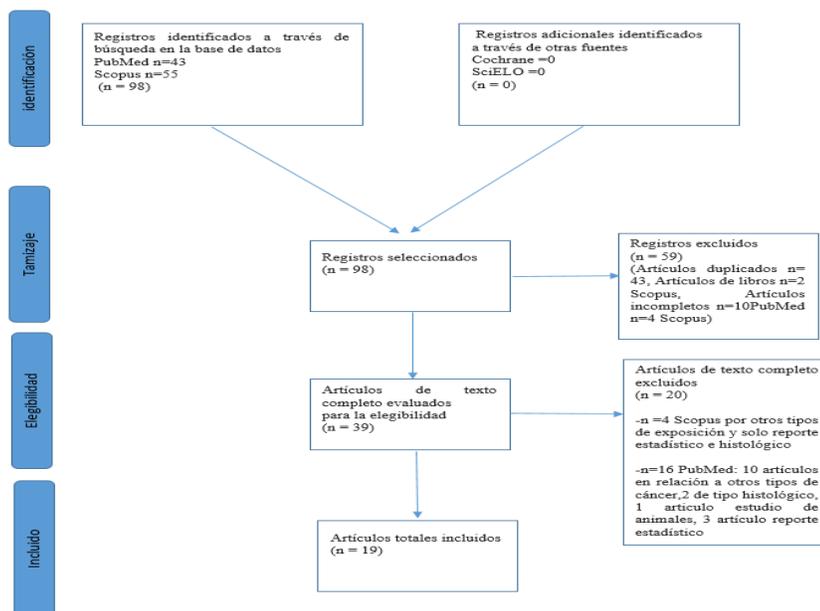
Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura de los años 1968 -2018 Para la selección de artículos se emplearon las bases de datos de PubMed, Scopus, SciELO y Cochrane. Los idiomas que se incluyeron fueron inglés y español. Los términos de búsqueda MeSH o palabras claves: occupational, factors, cancer, sinonasal, wood y los operadores booleanos “AND” y “OR” para tener toda la literatura científica disponible. Se incluyeron los artículos a texto completo y relacionados con estudios en humanos (hombres y/o mujeres).

La búsqueda en las bases de datos anteriormente mencionadas arrojó 98 resultados, pero la mayoría se excluyeron debido a que eran duplicados y otros por solo disponer del resumen.

Los 39 artículos residuales se revisaron y 19 de ellos cumplieron con los criterios de inclusión, como se evidencia en el diagrama de flujo de selección de artículos. (Figura 1).

Las variables utilizadas en forma independiente fueron: edad, sexo, oficio, tiempo de exposición, sustancias químicas y tipo de madera; como variable dependiente solo cáncer de senos nasales y paranasales.

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de artículos:



Para el desarrollo de la presente revisión se tuvieron en cuenta las “Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud”, establecidas en la resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, considerando de manera especial la categoría de riesgo para los humanos que pueda generar la propuesta.

Igualmente es necesario mencionar la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, en donde se explican los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Las revisiones sistemáticas de información se clasifican como sin riesgo.

6. Resultados:

FACTORES ASOCIADOS

Ocupación y tiempo de exposición:

En un estudio de casos y controles realizado por Hayes et al. en 1986, el riesgo para el adenocarcinoma nasal fue elevado para la industria de la madera y el papel (razón de probabilidades (OR) = 11.9) y por la ocupación de los empleados en la fabricación de muebles y gabinetes (OR = 139.8), en trabajos de carpintería y carpintería de fábrica (OR = 16.3), y en asociación con la exposición a polvo de madera de alto nivel (OR = 26.3) ⁽¹⁶⁾. Sin embargo, en el estudio de casos y controles llevado a cabo por Vaughan, T. L. en 1989 se observaron aumentos en el riesgo de SNC para los trabajadores del "servicio de alimentos", así como para una serie de ocupaciones en la industria de "fabricación de productos de madera", que incluye "silvicultura y explotación forestal" (OR = 2.0; IC 95%= 0.5–8.2), y "Operadores de máquinas para trabajar la madera" (OR = 7.9; IC 95% = 1.6–39.2). En cada uno de estos casos, las estimaciones de riesgo relativo aumentaron al incrementar la duración en el trabajo y cuando se tuvo en cuenta un período de inducción / latencia de 15 años ⁽¹⁷⁾.

En un estudio de casos y controles realizado en Francia por Luce et al. en 1992, se encontró que entre los hombres, el riesgo de adenocarcinoma fue significativamente mayor para los ebanistas (OR = 35.4, IC 95% = 18.1–69.3), carpinteros (OR = 25.2, IC del 95% = 14.6–43.6) y trabajo en madera operadores de máquinas (OR = 7.4, IC 95% = 3.4–15.8), mientras que los odds-ratios fueron menores que 1 para los madereros y trabajadores de la preparación de madera. Razones de probabilidades asociadas con ebanistas (OR = 11.2, IC 95% = 2.7–45.9) y carpinteros (OR = 5.8, IC 95% = 1.8–18.6) también fueron significativamente elevados para la categoría de otros tipos histológicos. Se observaron excesos significativos en el riesgo de cáncer de células escamosas para "panaderos, pasteleros, molineros" (OR = 3.9, IC 95% = 1.2–12.8), trabajadores de la construcción (OR = 3.7, IC 95% = 1.7–8.0) y carpinteros que han trabajado durante al menos 15 años en la industria de fabricación de madera (OR = 8.1, IC 95% = 1.3–50.3). Entre las mujeres, se observó un aumento significativo en el riesgo de carcinoma de células escamosas (OR = 9.5, IC 95% = 1.7–54.1) y un aumento moderado en el riesgo de adenocarcinoma (OR = 4.0, IC 95% = 0.7–23.5) para trabajadoras de textiles ⁽¹⁸⁾.

En un estudio de cohorte retrospectivo realizado por Innos et al. en trabajadores de muebles en Estonia, encontraron que los niveles más altos de polvo de madera se generaron durante el procesado de la máquina. Los resultados de los estudios de higiene realizados en las plantas aproximadamente dos veces al año durante 1974 a 1985 indican que las concentraciones medias de polvo de madera en las máquinas de procesamiento cercanas al aire en su mayoría superaron los 4 mg/m³, mientras que se observaron niveles más bajos en otras áreas operativas como el revestimiento. La exposición estimada al polvo de madera fue alta para los trabajadores de procesamiento de maquinaria (operadores de cepillado, lijado, aserrado, pulido, unión, taladrado y tallado de

máquinas, ebanistas y carpinteros); media para trabajadores que realizan otras tareas en las áreas de procesamiento de máquinas (sazonadores, ensambladores, inspectores, clasificadores, carillas, empacadores, tapiceros, transportistas, asistentes y cargadores, y limpiadores); y baja o nula para trabajadores técnicos (personal de mantenimiento, controladores, cerrajeros, electricistas, conductores, trabajadores y cuidadores de almacenes, trabajadores de la construcción y alimentadores) y trabajadores de oficina (contadores y empleados)⁽¹⁹⁾.

Edad y sexo:

En un estudio descriptivo retrospectivo de base poblacional realizado por J. (Hans) L.P. Kuijpers et al. en 2012, la edad media de los pacientes varones con cáncer sinonasal fue de 68 años y para las mujeres de 67 años, para los pacientes con SCC fue de 68 años y para los que tenían diagnóstico de adenocarcinoma fue 65 años ⁽²⁰⁾.

Bonzini et al. en una serie de casos, la edad media en el momento del diagnóstico fue de 62 años (mínimo 34, máximo 85). Esa población estaba compuesta principalmente de sujetos con histotipo para adenocarcinoma de tipo intestinal (ITAC) (39/65 casos, 60%), seguido de carcinoma de células escamosas (SCC) (13/65 casos, 20%). Solo el 29% (19/65) de los casos fueron mujeres, y la proporción de hombres fue mayor (71%, 46/65), especialmente entre ITAC (34/39 casos, 87%). La duración media de la exposición para todos los casos con exposición ocupacional (total de casos = 39) fue de 26 años (DE = 14.9 rango = 4 - 50, mediana = 23 rango inter cuartil = 10 - 37), y el período de latencia promedio observado fue de 51 (DE = 10.1, rango 30 - 72, mediana = 51, rango intercuartil = 44 - 61). No se encontraron diferencias significativas con respecto a la duración de la exposición o la latencia ($p < 0.05$) al comparar los casos de ITAC con otros histotipos diferentes ⁽²¹⁾.

En un análisis multicéntrico retrospectivo realizado por Donhuijsen, K. et al. en 2016, la edad de las personas en el momento de la detección de tumores varió entre 39 y 87 años con una mediana de 64 años. El tiempo de exposición al agente carcinógeno se encontró entre 5 años y 62 años (mediana= 32 años) ⁽²²⁾.

TIPOS DE MADERA

En un estudio de casos y controles realizado por Leclerc et al. en 1994, entre los resultados encontraron de 17 trabajadores expuestos a polvo de madera, 3 de ellos solo a polvo de madera dura, desarrollaron carcinoma de células escamosa y 7 trabajadores adenocarcinoma. En relación a la exposición solo a madera blanda, 3 trabajadores presentaron carcinoma de células escamosas y ningún adenocarcinoma, al combinar madera blanda con madera dura encontraron 4 casos para carcinoma de células escamosas y 4 casos para adenocarcinoma.

Los resultados de los Odds ratios para la asociación fueron: madera blanda en relación a carcinoma de células escamosas con duración exposición <15 años (OR= 1.7 IC 95%= 0,7-3,8), exposición entre 16-35 años y >35 años (OR= 0.9

IC 95% 0,3-2,7), en relación a madera dura a carcinoma de células escamosas con duración exposición <15 años (OR= 1,1 IC 95% 0,4-2,7), exposición entre 16-35 años y >35 años (OR=1,5 (IC 95%= 0,6-3,5) y su relación con adenocarcinoma con exposición <15 años (OR= 86 IC 95%= 19-390), exposición entre 16-35 años (OR= 261 IC 95%= 57-1,190) y >35 años (OR= 303 IC 95%= 64-1,427) analizando así el efecto de la madera dura en el desarrollo de adenocarcinomas y de los efectos de la madera dura y la madera blanda en el desarrollo de carcinomas de células escamosas. Se debe enfatizar que, para los carcinomas de células escamosas, el efecto estudiado no puede ser "madera dura sola" o "madera blanda sola", ya que solo unos pocos casos fueron expuestos exclusivamente a madera dura o madera blanda ⁽²³⁾.

En un estudio de casos y controles realizado por Mayr, S. I. et al. en 2010, encontraron que el polvo de madera dura de haya y roble resultó ser la exposición ocupacional más común, con un período de exposición promedio de 32.3 años y una latencia de 43.5 (34-58) años. La latencia se definió como el período entre la fecha de exposición de los agentes nocivos en el lugar de trabajo y el diagnóstico del tumor entre 34 y 58 años (media: 43,5) ⁽²⁴⁾. Cabe agregar que en un estudio de caso realizado por Emanuelli et al. en 2016, la exposición a la madera dura generó 9 casos de adenocarcinoma (ADC): 9 y de tumor epitelial no adenocarcinoma (NAET) 1 (OR 33.8 IC 95% 3.22– 351 p: 0.003) y en menor medida a la madera blanda aumentó significativamente el riesgo de ADC ⁽²⁵⁾.

SUSTANCIAS QUIMICAS

Níquel:

En un estudio de casos y controles realizado por Roush, G. C. et al. en 1980, hubo poca asociación entre el SNC y un indicador positivo para el níquel (odds ratio = 0.7). SNC se asoció con un indicador positivo para cortar aceites o para polvo de madera. Estas dos últimas asociaciones fueron estadísticamente significativas ($p = 0,002$ y $p = 0,011$, respectivamente) ⁽²⁶⁾.

Formaldehído:

En un estudio de casos y controles realizado por Olsen, J. H. et al. en 1986, las tasas de exposición al formaldehído entre los controles masculinos y femeninos fueron de 4.2% y 0.1%, respectivamente. Después de un ajuste adecuado para la exposición al polvo de madera contemporáneo, los riesgos relativos fueron de 2.3 (IC del 95% = 0.9-5.8) para el carcinoma de células escamosas y 2.2 (IC del 95% = 0.7-7). 2) para el adenocarcinoma de la cavidad nasal y los senos paranasales entre los hombres que alguna vez han estado expuestos al formaldehído en su trabajo en comparación con los que nunca han estado expuestos. La introducción de un período de latencia de 10 años no modificó sustancialmente las estimaciones de riesgo ⁽²⁷⁾.

Otro estudio llevado a cabo por Luce et al. en 1993 de casos y controles, se encontró que la exposición al formaldehído fue relativamente frecuente entre los sujetos del estudio. Entre los varones, se consideró que el 36,2% de los controles y el 54,8% de los casos tenían una exposición potencial al formaldehído. La

exposición fue solo ligeramente más frecuente entre los carcinomas de células escamosas que entre los controles ⁽²⁸⁾.

Por otra parte, en un estudio de casos y controles realizado por Luce et al. en 2002, identificó un riesgo significativamente mayor de adenocarcinoma asociado con la exposición al formaldehído. Las ORs para el nivel de exposición más alto fueron 3.0 (IC 95% =1.5–5.7) entre los hombres y 6.2 (IC 95%= 2.0–19.7) entre las mujeres. Se observó un riesgo elevado de carcinoma de células escamosas en hombres (OR=2.5, IC 95% =0.6–10.1) y mujeres (OR =3.5, IC 95% =1.2–10.5) con una alta probabilidad de exposición al formaldehído. La exposición acumulativa al formaldehído se asoció con un riesgo significativamente mayor de adenocarcinoma, en ambos sexos, y también aumentó ligeramente y no significativamente el riesgo de carcinoma de células escamosas ⁽²⁹⁾.

Cromo:

En un estudio de Gran Bretaña realizado por Slack, R., et al. en 2012 se siguieron, 446 917 hombres y 244 475 mujeres expuestos al Cr VI. La fracción atribuible total para el SNC asociado con el Cr VI fue de 5.69% (IC 95%: -1.16–15.50%), con 7 muertes (IC 95% = 2–18) y 22 (IC 95% = 8–59) registros para SNC. Aproximadamente el 72% de las muertes y registros que podrían atribuirse al cromo fueron para hombres. La exposición al cromo VI en la fabricación de maquinaria (excepto la eléctrica) tuvo los registros y muertes más atribuibles tanto para hombres (cuatro y uno, respectivamente) como para mujeres (un registro). La fabricación de productos metálicos fabricados, excepto maquinaria y equipo, también tuvo tres registros masculinos y uno femenino y un fallecimiento masculino ⁽³⁰⁾.

En un estudio realizado por Llorente, J. L. et al. en 2014 refieren que aparte de la madera y el polvo de cuero, sustancias químicas tales como colas, formaldehído, cromo, níquel, y diversos compuestos utilizados en la industria textil han sido asociadas con carcinomas nasosinuales, principalmente SNSCC ⁽³¹⁾.

CÁNCER NASOSINUSAL

En un estudio multicéntrico realizado por Holmila et al. en 2008 cuyos objetivos fue investigar la expresión de COX-2 en una serie de carcinomas sinonasales y determinar si el patrón de expresión de COX-2 mostraba asociación con la histología del tumor, la exposición al polvo de madera y el hábito de fumar, demostró que los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) se expresó en niveles más altos en el adenocarcinoma en comparación con carcinoma de células escamosas (SSC) ($p < 0,001$). La expresión de COX-2 mostró una asociación significativa con la exposición ocupacional al polvo de madera ($p = 0.024$). Todos menos uno (92%; 12/13) de los tumores de adenocarcinoma que muestran una expresión de COX-2 moderada o fuerte fueron ITAC ⁽³²⁾.

En un estudio retrospectivo realizado por A. Franchi et al. en 2009, con el objetivo de determinar la expresión de la proteína del receptor del factor de crecimiento

epidérmico (EGFR) y las ganancias de copias del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico, a través de la inmunohistoquímica y la hibridación in situ con fluorescencia, encontraron que dieciocho tumores (32.7%) mostraron positividad para EGFR, siete de los cuales tenían altos niveles de expresión del receptor, la frecuencia de la sobreexpresión de EGF-R fue significativamente mayor en tumores de trabajadores de la madera (6 de 14, 42.8%) que en tumores de trabajadores de la piel (2 de 21, 9.5%), o surgiendo en sujetos sin antecedentes ocupacionales conocidos (0 de 8) ($P = 0.015$, chi cuadrado de Pearson), con lo cual identificaron un subconjunto de ITAC, que se produce principalmente en los trabajadores de la madera, expresa altos niveles de proteína del factor de crecimiento epidermoide (EGFR) y esto a menudo se asocia con amplificación de genes o polisomía del cromosoma 7⁽³³⁾.

En un estudio descriptivo retrospectivo de base poblacional realizado por J. (Hans) L.P. Kuijpers et al. en 2012, con los datos de pacientes registrados durante 1989-2009 por el Registro de Cáncer de los Países Bajos (NCR) y los datos de los pacientes registrados por el Registro de Cáncer de Eindhoven (ECR) durante 1973-2009, determinaron que el carcinoma de células escamosas (SCC) fue el tipo histológico más prominente al encontrarse en 1596 pacientes (48%), seguido del adenocarcinoma que se encontró en 505 pacientes (15%) y el melanoma que se encontró en 256 pacientes (8%). El carcinoma de células escamosas (SCC) se localizó con mayor frecuencia en la cavidad nasal (70.4%) o seno maxilar (21.6%), pero el adenocarcinoma se localizó más en el seno etmoidal (32.3%)⁽²⁰⁾.

Un estudio realizado por J. Pérez-Escuredo et al. en 2012, se presenta una frecuencia del 41% (18/44) de mutaciones en el gen TP53 y 72% (66/92) en el gen p53 en adenocarcinoma nasosinusal, significativamente relacionados con el polvo de madera⁽³⁴⁾. Igualmente, un estudio realizado por Llorente, J. L. et al. en 2014 indicó que la mutación del gen TP53 asociado con la exposición al polvo de madera, con frecuencias que van desde el 70% en SNSCC y hasta un 86% en ITAC⁽³¹⁾.

A continuación, se resumen los datos de algunos de los artículos incluidos en la revisión.

Tabla 1. Resumen de los 10 artículos más importantes incluidos en la revisión

Autores/ año	País	Tipo estudio	Tamaño muestra	Objetivo	Características Población/ Región	Resultados
Emanuelli et al. (2016)	Padua, Italia	Estudio de Caso – Caso	n= 53 32 ADC (adenocarcinoma)	Evaluar la efectividad de las	La base de datos de los Departamentos	La exposición a la madera dura (adenocarcinoma (ADC): 9 Tumor epitelial no adenocarcinoma (NAET): 1 OR: 33.8 IC

			21 NAET (Tumores epiteliales no adenocarcinoma)	medidas de intervención	de Otorrinolaringología y Cirugía Endoscópica de las vías aéreas del Hospital Universitario de Padua.	95%: 3.22– 351 p: 0.003) y en menor medida a la madera blanda aumentó significativamente el riesgo de ADC.
Bonzini et al. (2012)	Varese, Italia	Estudio de series de casos	n =65 casos de SNC (Cáncer sinonasal)	Cuantificar la prevalencia de todos los factores de riesgo ocupacional reconocidos en la inducción de tumores malignos sinonasales epiteliales	Pacientes con diagnóstico histológico de SNC epitelial en el Departamento de Otorrinolaringología de la Universidad de Insubria, Varese (Italia).	La edad media en el momento del diagnóstico fue de 62 años. Esa población estaba compuesta principalmente de sujetos con histotipo ITAC (60%), seguido de SCC (20%). La duración media de la exposición para todos los casos con exposición ocupacional (total de casos = 39) fue de 26 años y el período de latencia promedio observado fue de 51. No se encontraron diferencias significativas con respecto a la duración de la exposición o la latencia (p <0.05) al comparar los casos de ITAC con otros histotipos diferentes
J. (Hans) L.P. Kuijpers et al. (2012)	Países Bajos Europa	Estudio descriptivo retrospectivo de base poblacional	n =3329 pacientes del Registro de Cáncer de los Países Bajos (NCR) (2200 hombres (66.1%) y 1129 mujeres (33.9%)) n= 447 pacientes del Registro de Cáncer de Eindhoven (ECR) 309 hombres (69,1%) y 138 mujeres (30,9%)	Interpretar las tendencias a largo plazo en la incidencia de cáncer sinonasal en los Países Bajos.	Se analizaron los datos de pacientes registrados durante 1989-2009 por el Registro de Cáncer de los Países Bajos (NCR), y los datos de los pacientes registrados por el Registro de Cáncer de Eindhoven (ECR) durante 1973-2009 se analizaron por separado.	La edad media de los pacientes varones con cáncer sinonasal fue de 68 años y para las mujeres de 67 años; la edad media de los pacientes con SCC fue de 68 años y para los pacientes con adenocarcinoma de 65 años.
Susanne Ingrid Mayr Kamber	Erlangen Alemania		n = 168 pacientes todos diagnosticados	Evaluar los posibles factores de	Datos de pacientes recolectados en	El polvo de madera dura de haya y roble resultó ser la exposición ocupacional

Hafizovic Frank Waldfahrer Heinrich Iro Birgitta Kütting (2010)		Estudio de casos y controles	como adenocarcinomas (casos, n = 58) o como cáncer de la cavidad oral (controles, n = 85)	riesgo y caracterizar los síntomas clínicos iniciales,	el Departamento de Otorrinolaringología, y cirugía de cuello de la Universidad de Erlangen-Nuremberg, Alemania. Diagnosticados entre Marzo de 1973 y agosto de 2007.	más común, con un período de exposición promedio de 32.3 años y una latencia de 43.5 (34-58) años.
D. Luce et al. (2002)	Francia	Estudio de casos y controles	n = 195 casos de adenocarcinoma y 432 carcinomas de células escamosas n= 3136 controles	Examinar las asociaciones entre el cáncer sinusal y las exposiciones ocupacionales distintas del polvo de madera y el polvo de cuero	Incluyó 195 casos de adenocarcinoma (169 hombres y 26 mujeres), 432 carcinomas de células escamosas (330 hombres y 102 mujeres) y 3136 controles (2349 hombres y 787 mujeres).	Un riesgo significativamente mayor de adenocarcinoma se asoció con la exposición al formaldehído (OR = 3.0 IC 95% =1.5–5.7 entre los hombres y OR=6.2 IC 95% 2.0–19.7 entre las mujeres). Se observó un riesgo elevado de carcinoma de células escamosas en hombres (OR=2.5, IC 95% =0.6–10.1) y mujeres (OR =3.5, IC 95% =1.2–10.5) con una alta probabilidad de exposición al formaldehído.
Hayes et al. (1986)	Países bajos	Estudio de casos y controles	116 pacientes	Examinar las relaciones entre el tipo de carpintería y el grado de exposición del polvo de madera y los tipos histológicos específicos de cáncer sinusal	Casos diagnosticados entre 1978 y 1981 con tumores malignos primarios de origen epitelial	El riesgo para el adenocarcinoma nasal fue elevado para la industria de la madera y el papel (OR = 11.9) y por la ocupación de los empleados en la fabricación de muebles y gabinetes (OR = 139.8), en trabajos de carpintería (OR = 16.3), y en exposición a polvo de madera (OR= 26.3)
Vaughan (1989)	Washington	Estudio de casos y controles	n=231 casos y n=552 controles.	Examinar sistemáticamente las historias de trabajo de una población con carcinomas de células escamosas	Casos incidentes de cáncer faríngeo y sinusal) ocurridos entre 1979 a 1983 para el cáncer sinusal y 1980 a 1983 para el cáncer faríngeo. Los controles se	Se observaron aumentos en el riesgo de SNC para los trabajadores del "servicio de alimentos", así como para una serie de ocupaciones en la industria de "fabricación de productos de madera", que incluye "silvicultura y explotación forestal" (OR = 2.0; IC 95% = 0.5–8.2), y

				de oro e hipofaringe (OHPC), nasofaringe (NPC) y cavidad sinonasal (SNC) para generar nuevas hipótesis	identificaron mediante selección aleatoria	“Operadores de máquinas para trabajar la madera” (OR = 7.9; IC 95% = 1.6–39. 2).
Luce et al. (1992)	Francia	Estudio de casos y controles	n=207 casos y n=409 controles	Examinar los factores de riesgo ocupacional del cáncer sinonasal	Los casos fueron pacientes con neoplasias malignas primarias de la cavidad nasal y los senos paranasales diagnosticados entre el 1 de enero de 1986 y el 29 de febrero de 1988	El riesgo de adenocarcinoma fue significativamente mayor para los ebanistas (proporción de población = 35.4, IC 95% = 18.1–69.3), carpinteros (OR = 25.2, IC del 95% = 14.6–43.6) y trabajo en madera operadores de máquinas (OR = 7.4, IC 95% = 3.4–15.8), Razones de probabilidades asociadas con ebanistas (OR = 11.2, IC 95% = 2.7–45.9) y carpinteros (OR = 5.8, IC 95% = 1.8–18. 6) también fueron significativamente elevadas para la categoría de otros tipos histológicos
Luce et al. (1993)	Francia	Estudio de casos y controles	Casos (n = 207) y los controles (n = 409)	Determinar si la exposición ocupacional al formaldehído se asoció con un mayor riesgo de cáncer sinonasal	Los casos (n = 207) y los controles (n = 409) se entrevistaron para obtener información detallada sobre el historial laboral y otros posibles factores de riesgo para el cáncer sinonasal. Además, se utilizó un cuestionario especialmente diseñado para este estudio para ayudar a evaluar las exposiciones al formaldehído y otras sustancias de interés.	Entre los hombres expuestos a niveles medios o altos de polvo de madera, el riesgo de adenocarcinoma asociado con formaldehído fue significativamente elevado para las categorías de exposición más altas (OR = 5.3, IC 95%= 1.3-22.2y duración de la exposición (OR = 6.9, IC 95% = 1.7-27.8).

Llorente, J. L. et al. (2014)	España	Estudio Revisión sistemática	No aplica	Revisar los avances en la comprensión y el tratamiento de tumores de senos paranasales	Los datos se obtuvieron mediante la búsqueda en la base de datos PubMed de artículos publicados antes del 27 de enero de 2014. Sólo se consideraron los artículos en idioma inglés.	Además de la madera y el polvo de cuero, sustancias químicas tales como colas, formaldehído, cromo, níquel, y diversos compuestos utilizados en la industria textil han sido asociadas con carcinomas nasosinuales, principalmente SNSCC
-------------------------------	--------	------------------------------	-----------	--	---	--

7. Discusión:

El riesgo elevado de adenocarcinoma nasal y de senos nasales está fuertemente asociado con la exposición al polvo de madera. Esto esta soportado por Hayes et al. Quienes en su estudio en los Países Bajos proporciona un apoyo adicional para la asociación entre el empleo en ocupaciones relacionadas con la madera y el adenocarcinoma de la cavidad nasal, no se encontrando una elevación en el riesgo de otros tipos de tumores nasales ⁽¹⁶⁾. En el estudio de Luce et al. se observó un aumento en el riesgo de carcinoma de células escamosas para carpinteros que trabajaron durante al menos 15 años en la industria de la madera. Vale la pena señalar que estas personas trabajaron principalmente en interiores y podrían estar expuestas a concentraciones más altas de polvo de madera que los carpinteros que trabajan en sitios de construcción ⁽¹⁸⁾.

El sexo también juega un papel importante como factor de riesgo. Hans J et al concluyen que la incidencia decreciente tanto de SCC sinonasal como de adenocarcinoma en hombres, y la incidencia creciente de SCC en mujeres, puede ser el resultado de diferencias previas en la exposición a factores de riesgo como el polvo de madera ocupacional ⁽²¹⁾. Luce et al. examinó los factores de riesgo ocupacional para cáncer sinonasal entre las mujeres, observando un aumento significativo en el riesgo de carcinoma de células escamosas (OR = 9.5, IC 95% = 1.7–54.1) y un aumento moderado en el riesgo de adenocarcinoma (OR = 4.0, IC 95% = 0.7–23.5) para trabajadoras textiles ⁽¹⁸⁾.

Las sustancias al parecer también juegan un papel importante como factor de riesgo en el desarrollo de cáncer de senos nasales y paranasales al parecer no de forma independiente, según estudio realizado por Luce et al en el cual no proporciona evidencia concluyente de un efecto independiente del formaldehído, pero sugiere que la exposición tanto al polvo de madera como al formaldehído puede aumentar el riesgo de adenocarcinomas de las cavidades sinonasales, en comparación con el riesgo debido al polvo de madera solo ⁽²⁸⁾. Aunque en un estudio realizado por D. Luce et al. estableció entre los hombres, el OR asociado con una exposición definida (probabilidad > 90%) fue de 2.5 (IC 95% = 0,6-10,1) y entre las mujeres, ningún caso o control ha estado definitivamente expuesto al formaldehído, pero un aumento significativo del triple del riesgo se asoció con una probabilidad de exposición mayor al 50% (OR = 3,5; IC 95% = 01/02 a

10/05). Entre los hombres, el riesgo de carcinoma de células escamosas también aumentó después de 30 años o más de exposición al formaldehído (OR = 1.4, CI = 0,9-2,3) ⁽²⁹⁾.

8. Conclusiones:

La presente revisión sistemática determinó los factores de riesgo asociados con el desarrollo de cáncer de senos nasales y paranasales en la población expuesta a nivel ocupacional al polvo de madera encontrando asociación principalmente a la madera dura, el tiempo de exposición de larga data y el sexo, siendo más predominante en hombres al parecer relacionado con la actividad laboral. En ese mismo sentido entre las sustancias químicas el formaldehído es un factor de riesgo significativo para adenocarcinoma.

En Colombia la falta de reconocimiento del cáncer de senos nasales y paranasales como una enfermedad profesional puede conllevar a altos niveles de mortalidad que compromete significativamente la calidad de vida de los trabajadores expuestos. Por lo cual, es necesario motivar la realización de estudios e investigaciones futuras que permitan implementar un sistema de vigilancia epidemiológica específico para los cánceres ocupacionales.

Si bien se hizo un esfuerzo para agrupar un mayor tamaño de muestra, durante la búsqueda activa se encontraron limitaciones como falta de datos disponibles, estudios previos más recientes sobre el tema y acceso limitado a la mayoría de los artículos.

9. Recomendaciones:

Se considera importante informar a las personas, que pertenecen a los grupos de riesgo para el adenocarcinoma sinonasal, acerca de los síntomas iniciales aparentemente inocuos. La seguridad técnica y personal en el trabajo es una preocupación primordial, pero esto solo se aplica de forma limitada a la aparición del tumor, ya que hasta la fecha no ha sido posible establecer una relación dosis-respuesta ⁽²⁴⁾.

Cabe decir que un enfoque preventivo basado en educar a los trabajadores e informarles cómo minimizar la exposición, enfatizando la importancia del uso correcto del equipo de protección personal, parece ser más efectivo. Estas medidas de prevención primaria deben asociarse siempre con capacitación específica para los trabajadores, así como para los médicos ocupacionales (y familiares), cuyo objetivo es reconocer incluso muchos años después de que cesó la exposición, los síntomas de inicio de SNC. De hecho, en la actualidad, el pronóstico para la SNC todavía está influenciado negativamente por el diagnóstico tardío, causado principalmente por la falta de especificidad de los síntomas iniciales ⁽²¹⁾.

12. Bibliografía:

1. Bahia, S. H. Á., Mattos, I. E., & Koifman, S. (2005). Cancer and wood-related occupational exposure in the Amazon region of Brazil. *Environmental research*, 99(1), 132-140.
2. Gómez Yepes, M. E., Oliver, C., & Vicente, L. (2009). Morbi-mortalidad laboral por exposición al polvo de madera en los carpinteros del Quindío (Colombia). In *7º Congreso Internacional de Prevención de Riesgos Laborales 2009* (pp. 1-15)
3. Siew, S. S., Martinsen, J. I., Kjaerheim, K., Sparén, P., Tryggvadottir, L., Weiderpass, E., & Pukkala, E. (2017). Occupational exposure to wood dust and risk of nasal and nasopharyngeal cancer: A case-control study among men in four nordic countries—With an emphasis on nasal adenocarcinoma. *International journal of cancer*, 141(12), 2430-2436.
4. Demers, P. A., Boffetta, P., Kogevinas, M., Blair, A., Miller, B. A., Robinson, C. F., ... & Vainio, H. (1995). Pooled reanalysis of cancer mortality among five cohorts of workers in wood-related industries. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 179-190.
5. Rourke, T., Grover, S., Wager, N., & Capper, J. (2014). Decreasing incidence of nasal adenocarcinoma in Wycombe woodworkers. *The Laryngoscope*, 124(5), 1078-1082.
6. Aranís J, Carolina, Oporto C, Jorge, & Caro L, Jorge. (2008). Cánceres de cavidades paranasales. *Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*, 68(1), 80-90. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162008000100012>
7. Alonso-Sardón, M., Chamorro, A. J., Hernández-García, I., Iglesias-de-Sena, H., Martín-Rodero, H., Herrera, C., ... & Mirón-Canelo, J. A. (2015). Association between occupational exposure to wood dust and cancer: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 10(7), e0133024.
8. Binazzi, A., Ferrante, P., & Marinaccio, A. (2015). Occupational exposure and sinonasal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC cancer*, 15(1), 49.
9. Breheret, R., Laccourreye, L., Jeufroy, C., & Bizon, A. (2011). Adenocarcinoma of the ethmoid sinus: retrospective study of 42 cases. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*, 128(5), 211-217.
10. Veloso-Teles, R., Ribeiro, I., Castro-Silva, J., & Monteiro, E. (2015). Adenocarcinomas of the sinonasal tract: a case series from an Oncology Centre in Northern Portugal. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 272(8), 1913-1921.
11. Mayr, S. I., Hafizovic, K., Waldfahrer, F., Iro, H., & Kütting, B. (2010). Characterization of initial clinical symptoms and risk factors for sinonasal adenocarcinomas: results of a case-control study. *International archives of occupational and environmental health*, 83(6), 631-638.
12. Michel, J., Radulesco, T., Penicaud, M., Mancini, J., & Dessi, P. (2017). Sinonasal adenocarcinoma: clinical outcomes and predictive factors. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 46(4), 422-427
13. d'Errico, A., Pasian, S., Baratti, A., Zanelli, R., Alfonzo, S., Gilardi, L., ... & Costa, G. (2009). A case-control study on occupational risk factors for sino-nasal cancer. *Occupational and environmental medicine*, 66(7), 448-455.
14. Hernberg, S., Westerholm, P., Schultz-Larsen, K., Degerth, R., Kuosma, E., Englund, A., ... & Mutanen, P. (1983). Nasal and sinonasal cancer: connection with occupational exposures in Denmark, Finland and Sweden. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 315-326.
15. Llorente, J. L., Núñez, F., Rodrigo, J. P., León, R. F., Álvarez, C., Hermsen, M., & Suárez, C. (2008). Adenocarcinomas nasosinusales: nuestra experiencia. *Acta otorrinolaringologica española*, 59(5), 235-238.
16. HAYES, R. B., GERIN, M., RAATGEVER, J. W., & BRUYN, A. D. (1986). Wood-related occupations, wood dust exposure, and sinonasal cancer. *American journal of epidemiology*, 124(4), 569-577.
17. Vaughan, T. L. (1989). Occupation and squamous cell cancers of the pharynx and sinonasal cavity. *American journal of industrial medicine*, 16(5), 493-510.
18. Luce, D., Leclerc, A., Morcet, J. F., Casal-Lareo, A., Gérin, M., Brugère, J., ... & Goldberg, M. (1992). Occupational risk factors for sinonasal cancer: a case-control study in France. *American journal of industrial medicine*, 21(2), 163-175.

19. Innos, K., Rahu, M., Rahu, K., Lang, I., & Leon, D. A. (2000). Wood dust exposure and cancer incidence: a retrospective cohort study of furniture workers in Estonia. *American journal of industrial medicine*, 37(5), 501-511.
20. Kuijpers, J. H. L., Louwman, M. W., Peters, R., Janssens, G. O., Burdorf, A. L., & Coebergh, J. W. W. (2012). Trends in sinonasal cancer in The Netherlands: More squamous cell cancer, less adenocarcinoma: A population-based study 1973–2009. *European journal of cancer*, 48(15), 2369-2374.
21. Bonzini, M., Battaglia, P., Parassoni, D., Casà, M., Facchinetti, N., Turri-Zanoni, M., ... & Ferrario, M. M. (2013). Prevalence of occupational hazards in patients with different types of epithelial sinonasal cancers. *Rhinology*, 51(1), 31-6.
22. Donhuijsen, K., Kollecker, I., Petersen, P., Gaßler, N., Wolf, J., & Schroeder, H. G. (2016). Clinical and morphological aspects of adenocarcinomas of the intestinal type in the inner nose: a retrospective multicenter analysis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 273(10), 3207-3213.
23. Leclerc, A., Cortes, M. M., Gérin, M., Luce, D., & Brugère, J. (1994). Sinonasal cancer and wood dust exposure: results from a case-control study. *American journal of epidemiology*, 140(4), 340-349.
24. Mayr, S. I., Hafizovic, K., Waldfahrer, F., Iro, H., & Kütting, B. (2010). Characterization of initial clinical symptoms and risk factors for sinonasal adenocarcinomas: results of a case-control study. *International archives of occupational and environmental health*, 83(6), 631-638.
25. Emanuelli, E., Alexandre, E., Gazzador, D., Comiati, V., Volo, T., Zanon, A., ... & Mastrangelo, G. (2016). A case-case study on sinonasal cancer prevention: effect from dust reduction in woodworking and risk of mastic/solvents in shoemaking. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 11(1), 35.
26. Roush, G. C., Meigs, J. W., Kelly, J., FLANNERY, J. T., & BURDO, H. (1980). Sinonasal cancer and occupation: a case-control study. *American journal of epidemiology*, 111(2), 183-193.
27. Olsen, J. H., & Asnaes, S. (1986). Formaldehyde and the risk of squamous cell carcinoma of the sinonasal cavities. *Occupational and Environmental Medicine*, 43(11), 769-774. 39y
28. Luce, D., Gérin, M., Leclerc, A., Morcet, J. F., Brugère, J., & Goldberg, M. (1993). Sinonasal cancer and occupational exposure to formaldehyde and other substances. *International Journal of Cancer*, 53(2), 224-231.
29. Luce, D., Leclerc, A., Bégin, D., Demers, P. A., Gérin, M., Orlowski, E., ... & Brinton, L. A. (2002). Sinonasal cancer and occupational exposures: a pooled analysis of 12 case-control studies. *Cancer causes & control*, 13(2), 147-157. 19k
30. Slack, R., Young, C., & Rushton, L. (2012). Occupational cancer in Britain. *British journal of cancer*, 107(S1), S49.
31. Llorente, J. L., Lopez, F., Suarez, C., & Hermsen, M. A. (2014). Sinonasal carcinoma: clinical, pathological, genetic and therapeutic advances. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 11(8), 460. 9k
32. Holmila, R., Cyr, D., Luce, D., Heikkilä, P., Dictor, M., Steiniche, T., ... & Husgafvel-Pursiainen, K. (2008). COX-2 and p53 in human sinonasal cancer: COX-2 expression is associated with adenocarcinoma histology and wood-dust exposure. *International journal of cancer*, 122(9), 2154-2159.
33. Franchi, A., Fondi, C., Paglierani, M., Pepi, M., Gallo, O., & Santucci, M. (2009). Epidermal growth factor receptor expression and gene copy number in sinonasal intestinal type adenocarcinoma. *Oral oncology*, 45(9), 835-838.
34. Pérez-Escuredo, J., Martínez, J. G., Vivanco, B., Marcos, C. Á., Suárez, C., Llorente, J. L., & Hermsen, M. A. (2012). Wood dust-related mutational profile of TP53 in intestinal-type sinonasal adenocarcinoma. *Human pathology*, 43(11), 1894-1901.