

Documenti per la Salute 4

Atti del Convegno

Rischio Ultravioletto

**Esposizione al sole, usi terapeutici e
cosmetici, attività industriali**

GIUNTA DELLA PROVINCIA
AUTONOMA DI TRENTO

AZIENDA PROVINCIALE
PER I SERVIZI SANITARI

Trento 2000

© copyright Giunta della Provincia Autonoma di Trento, 2000

**Collana
Documenti per la Salute - 4**

Assessorato alle Politiche Sociali e alla Salute
Servizio Programmazione e Ricerca Sanitaria
Via Gilli, 4 – 38100 Trento
tel. 0461/494037, fax 0461/494073
e-mail: serv.prog.ric.san.@provincia.tn.it
www.provincia.tn.it/sanita

Atti del convegno
realizzato a Cavalese (Trento) il 25-26 marzo 1999
dall'Azienda provinciale per i Servizi Sanitari,
Associazione Italiana Radioprotezione Medica,
Ministero della Sanità, Istituto Superiore di Sanità,
Ministero dell'Ambiente,
Lega per la lotta contro i tumori - Sez. Trentina;
Presidenti del Convegno:
Mario Cristofolini, Angelo Giovanazzi;
Segreteria Scientifica:
Gianni Mariutti, Giovanni Recchia, Giuseppe Zumiani;
Segreteria Organizzativa:
U.O. di Igiene e Medicina del Lavoro - Rovereto (Trento)
Claudia Lorenzi e Miriam Marchiori

A cura di:
Angelo Giovannazzi

Coordinamento editoriale:

Vittorio Curzel

Editing:

Giovanna Forti

Editing della copertina:

Attilio Pedenzini

RISCHIO

ultravioletto : atti del Convegno. – Trento : Provincia autonoma di Trento. Giunta : Azienda provinciale per i servizi sanitari, 2000. – 206 p. : ill. ; 24 cm. – (Documenti per la salute ; 4)

Atti del Convegno tenuto a Cavalese nel 1999. – Bibliogr.

1. Raggi ultravioletti – Effetti – Congressi – Cavalese – 1999 2. Tumori – Pelle – Congressi – Cavalese – 1999 3. Attinoterapia – Congressi – Cavalese – 1999 616.992 77

Presentazione

La promozione di una vita sana e la prevenzione delle malattie come principale modalità per affrontare i problemi di salute costituisce una delle scelte strategiche del progetto di Piano Sanitario Provinciale 2000-2002.

La Carta di Ottawa, sottoscritta nel 1986 dai Paesi appartenenti all'Organizzazione Mondiale della Sanità, definisce la promozione della salute come *"il processo che consente alle persone di esercitare un maggior controllo sulla propria salute e di migliorarla"*.

L'introduzione di questo concetto nella programmazione sanitaria costituisce un'innovazione di grande portata, da una parte perché contribuisce ad aumentare l'efficacia degli interventi e a migliorare lo stato di salute della popolazione, dall'altra perché richiede un cambio di rotta delle politiche pubbliche, anche al di fuori dell'ambito strettamente sanitario, verso la sostenibilità.

Si dà infatti avvio ad un concreto processo di vasta portata, sotteso ad ogni attività della vita umana, individuale e sociale, attraverso il quale la popolazione può giungere a conoscere, valutare e indirizzare i propri comportamenti e stili di vita, e conseguentemente a controllare e migliorare la propria salute.

Promuovere la salute, significa dunque attuare una prevenzione primaria diffusa, continua e duratura, investendo su un bene di rilevante importanza anche per le generazioni future.

Un'efficace promozione della salute comporta peraltro una progressiva riduzione della domanda di servizi sanitari la quale genera un effetto positivo anche per quanto riguarda la riduzione dei costi del sistema sanitario.

La promozione della salute deve attuarsi, da un lato, mediante la diffusione delle conoscenze che favoriscono l'autoresponsabilizzazione delle persone riguardo la propria salute (tramite l'utilizzo degli strumenti della comunicazione pubblica e dell'educazione sanitaria) e, dall'altro, mediante il coinvolgimento e la collaborazione di tutti i soggetti e degli ambiti, in cui si "crea" la salute individuale e collettiva.

Si ispira a queste finalità anche la collana "Documenti per la salute" e questo suo quarto volume, dedicato al rischio ultravioletto e alla prevenzione dei tumori della pelle.

dott. Mario Magnani
Assessore provinciale alle politiche sociali e alla salute

Introduzione

Le conoscenze scientifiche in tema di rischio da radiazione ultravioletta hanno da tempo registrato alcune acquisizioni fondamentali. Tra l'altro lo I.A.R.C. di Lione valuta che c'è sufficiente evidenza di cancerogeneicità per l'uomo per l'esposizione a radiazione solare; mentre le radiazioni ultraviolette A, B e C e l'uso di lettini solari e lampade solari, sono state valutate come probabili cancerogeni per l'uomo.

Il convegno di Cavalese del 1999 su questo tema si è prefisso di contribuire ad una elaborazione progettuale che si fondasse sulle conoscenze scientifiche attuali, per dar sviluppo ad una operativa azione di prevenzione a livello nazionale e locale.

Vi è infatti una evoluzione continua dell'impiego artificiale di questa radiazione, sia in campo industriale, che in quello sanitario, che in quello cosmetico; impiego che si aggiunge alla esposizione naturale ai raggi solari. In alcuni settori si assiste ad un impiego senza controlli, senza regole e senza informazione.

In altri paesi europei sono in atto precise normative che regolano, per esempio, la messa a disposizione al pubblico degli apparecchi di abbronzatura utilizzanti radiazione ultravioletta.

In Italia le leggi del settore sono ferme. Di qui l'importanza della presentazione, avvenuta durante questo convegno, del Progetto nazionale di prevenzione dei rischi da radiazione ultravioletta che indirizza interventi di protezione:

- alla popolazione esposta in ambiente di vita;
- ai lavoratori esposti durante le attività lavorative;
- ai cittadini che si sottopongono a trattamenti cosmetici;
- ai pazienti trattati per scopi medici.

Anche le realtà regionali o provinciali potrebbero assumere iniziative di prevenzione nel settore, tramite l'emanaione di regolamenti specifici: al di là delle azioni di informazione e di vigilanza, alcune norme dovrebbero permettere di trasformare un'azione di tutela della salute in un progetto che qualifichi le attività produttive e turistiche anche tramite marchi di qualità.

Il convegno ha offerto riflessioni scientifiche e spunti di intervento operativo, in questa prospettiva. Riteniamo quindi prezioso il materiale di lavoro che ne è scaturito e lo riteniamo importante per una attività di prevenzione concreta, sia per gli aspetti sanitari, che per le conseguenze a livello sociale.

I Presidenti del Convegno

Mario Cristofolini

Angelo Giovannazzi

Indice

- 9 Introduzione
- Sessione introduttiva: Attività scientifiche e normative in tema di cancerogeni ed ambiente*
- 11 *Cap. 1, F. Carnevale*
La valutazione dell'esposizione e la prevenzione primaria dei cancerogeni nei luoghi di lavoro: analisi di modelli ed esperienza
- 21 *Cap. 2, L. Miligi*
Attualità in tema di cancerogenesi ambientale per fattori chimici e fisici: epidemiologia, nuove classificazioni
- 41 *Cap. 3, E. Righi, C. Catena, D. Conti, G. Trenta*
Ipersusceptibilità e radiocancerogenesi. Modelli di riferimento per screening e monitoraggio genetici
- Prima sessione: Il rischio da radiazione ultravioletta nell'ambiente di vita e di lavoro*
- 69 *Cap. 4, G. Mariutti*
Radiazione ultravioletta: esposizione, effetti, rischio e protezione
- 95 *Cap. 5, A.M. Siani*
Misura della radiazione solare UV-B per la caratterizzazione dell'ambiente
- 99 *Cap. 6, P. Calzavara Pinton*
Diffusione delle strutture che utilizzano raggi ultravioletti a scopo terapeutico in Italia
- 107 *Cap. 7, G. Mariutti, A. Giovanazzi*
Livelli di esposizione in alcuni ambienti di lavoro e in alcuni centri di abbronzatura artificiale della pelle nella provincia di Trento
- 117 *Cap. 8, G. Zumiani, L. Castellani*
La prevenzione dei danni da raggi ultravioletti nelle strutture di diagnosi e cura
- 125 *Cap. 9, P. Calzavara Pinton*
Diffusione delle strutture che utilizzano raggi ultravioletti (RUV) a finalità cosmetica

- 133 *Cap. 10, A. Giovannuzzi, F. Malesani, G. Mariutti*
Indagini ambientali ed analisi dell'organizzazione sanitaria nelle strutture di cosmesi
- Seconda sessione: L'epidemiologia del danno*
- 139 *Cap. 11, D. Balzì*
Epidemiologia delle lesioni cutanee per esposizione ai raggi ultravioletti
- 147 *Cap. 12, G. Maraini*
Esiste un ruolo per l'esposizione agli UV-B nella cataratta e nella degenerazione maculare legate all'età?
- 149 *Cap. 13, G. Recchia, M. De Concini*
Fotoprotezione oculare e PUVA-terapia
- 155 *Cap. 14, M. Cristofolini*
La prevenzione primaria dei tumori cutanei. Campagne di educazione sanitaria per una corretta esposizione al sole
- 161 *Cap. 15, M. Scavenzì, M. Delfino*
UV e tumori cutanei non melanoma
- 167 *Cap. 16, P. Carli*
Uv e lesioni pigmentate melanocitarie
- 173 *Cap. 17, M. Monti*
Linee guida nell'utilizzo dei filtri solari
- 177 *Cap. 18, G. Leigheb*
Valutazione dell'efficacia dei filtri solari in alta quota
- Terza sessione: L'organizzazione della prevenzione dal punto di vista normativo*
- 181 *Cap. 19, M.H. Repacholi, A.M. Muc*
The Intersun Project of who
- 195 *Cap. 20, M. Grandolfo, G. Mariutti*
Proposta per un progetto nazionale di prevenzione dei rischi da radiazione ultravioletta

La valutazione dell'esposizione e la prevenzione primaria dei cancerogeni nei luoghi di lavoro: analisi di modelli ed esperienze

FRANCESCO CARNEVALE

La normativa europea, sebbene annunciata, irrompe nel nostro ordinamento (attraverso il D.Leg 626/94) e nella nostra cultura della prevenzione in un momento di svolta nel campo dell'esposizione a sostanze cancerogene ambientali e occupazionali. Lo stato di cose attuale, alla luce, non bisogna dimenticarlo, del dibattito svoltosi negli ultimi due decenni, consente di individuare un elenco essenziale di azioni nell'ambito di un processo ancora in fieri.

In accordo con Monson e Christiani tre sono i punti nodali a cui guardare:

- a) l'esposizione a cancerogeni per i lavoratori attualmente in forza deve essere minimizzata; questo è un imperativo sociale;
- b) i bassi livelli di esposizione a queste sostanze devono essere valutati; questo è un obiettivo scientifico primario per i prossimi decenni;
- c) la suscettibilità genetica all'azione dei cancerogeni e complessivamente i meccanismi di cancerogenesi necessitano di essere approfonditi ed anche stabiliti ai vari livelli di esposizione (1). Quest'ultimo punto è al momento attuale poco più che enunciato, poche essendo le esperienze condotte con rigore (2), ma è giusto ammettere che in prospettiva esso potrà avere importanti risvolti, oltre che di carattere scientifico e sociale, anche di carattere individuale.

Nell'affrontare il tema dell'applicazione del titolo VII del D.Lgs 626/94 questi argomenti dovranno essere sempre tenuti in primo piano.

Le Linee-Guida delle Regioni

Come noto, da un punto di vista dell'applicazione della normativa 626/94 per agente cancerogeno si intende una sostanza o un prodotto etichettato secondo i criteri europei con la menzione R45 (Può provocare il cancro) o la menzione R49 (Può provocare il cancro per inalazione).

Il documento della Linee-Guida della Regioni ha completato l'individuazione di tali agenti elencandone 779 in una prima stesura (3), già aggiornata da un apposito lavoro della Regione Toscana (4). Questo elenco è stato messo a confronto con altre fonti altrettanto accreditate da un punto di vista scientifico come gli elenchi risultanti dall'attività dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro di Lione (IARC) e della Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale (CCTN), evidenziando alcune difformità e in alcuni casi sostanziali incompletezze (3).

Vanno inoltre considerate le sostanze classificate come R40 (Possibilità di effetti irreversibili).

Come si può capire dalla succinta descrizione del quadro di riferimento, ci troviamo di fronte a una situazione dinamica, complessa, dove a una notevole abbondanza di informazione corrisponde una altrettanto elevata difficoltà di orientamento e scelta.

La sfida che era implicita nell'operazione avviata con l'emanazione della direttiva europea e, con l'abituale ritardo, della legislazione nazionale di recepimento, consisteva nel tradurre le acquisizioni di un corpus scientifico e culturale - come quello sviluppato nel tempo sul problema della cancerogenesi - in norme legislative e di conseguenza, in procedure e comportamenti coerenti.

La difficoltà di un tale processo è ben esemplificata dai contenuti del relativo capitolo delle Linee-Guida delle regioni (3).

Un'importante difficoltà affrontata è stata quella di conciliare la definizione di «cancerogeno» contenuta nella nuova normativa (ottenuta attraverso l'uso di frasi di rischio, attribuite con criteri e tempi ignoti ai più) con quelle d'uso nella pratica corrente tra gli operatori degli organi di vigilanza pubblica o in ambito accademico e nelle monografie dell'IARC e della CCTN, più familiari, anche perché più coerenti a un modello scientifico basato sulla conoscenza esplicita di dati e di criteri necessari alla classificazione (5). Esemplificativa è stata la scoperta che qualsiasi genere di farmaco, sia per l'uomo che per piante e animali, era escluso dall'attribuzione delle frasi di rischio, anche nel caso di accertata cancerogenicità.

Un secondo aspetto preso in considerazione dal documento delle Linee-Guida è stato quello relativo alla «ragionevole» definizione e valutazione dell'esposizione. Infatti «Diversamente da quanto previsto per gli altri agenti nocivi trattati, il D.Lgs. 626/94 non richiede per i cancerogeni, da parte del datore di lavoro, una valutazione del rischio, cioè la stima della 'probabilità' che per una data esposizione si verifichi un dato effetto, ma bensì dell'esposizione» (3).

Su questo aspetto, la valutazione dell'esposizione e le conseguenze dirette e indirette di tale azione, rimangono sospesi grossi punti di domanda, con ripercussioni ingenti sull'operatività quotidiana di chi è chiamato ad applicare e verificare la prevenzione.

«Identificare gli esposti, indipendentemente dall'entità dell'esposizione» e dire che «i lavoratori esposti vengono iscritti nel registro di cui all'articolo 70», significa stabilire che essi siano inseriti nel circuito infomativo complesso e oneroso previsto e significa reclutarli in programmi di sorveglianza sanitaria, vita naturale durante, altrettanto impegnativi.

Questo tipo di risultato ha notevoli implicazioni pratiche.

Seguendo questo ragionamento si rischia inoltre di mettere in secondo piano tutta la problematica derivante da una corretta applicazione dell'igiene industriale. Infatti, quando non usata a soli fini giustificatori dei livelli di esposizione compatibili con le tecnologie esistenti, l'igiene industriale si basa largamente sulla pratica applicazione dei vari tipi di «valori di riferimento», compreso il cosiddetto «Livello d'azione», rappresentando, in questo caso, uno dei principali motori nel miglioramento reale degli ambienti di lavoro e nell'evoluzione della tecnologia.

Anche per le sostanze cancerogene presenza di pericolo non può corrispondere a presenza di esposizione. Ciò non esclude che possano innescarsi attività specifiche di valutazione e conseguenti iniziative tecniche e amministrative di sorveglianza della popolazione lavorativa nelle circostanze previste all'art.67 sotto il titolo di «Esposizione non prevedibile», meglio definita successivamente come «esposizione anomala».

Più definita è infine la situazione prevista dal successivo art.68 «Operazioni lavorative particolari», che prende in considerazione situazioni da affrontare con adeguata pianificazione, ricorrendo ampiamente a DPI, in analogia con quanto l'esperienza pratica delle operazioni di scoibentazione dell'amianto ha suggerito.

Soddisfacente risulta il chiarimento sulla scarsa attuabilità di una sorveglianza sanitaria finalizzata all'identificazione dei soggetti ipersuscettibili, così come esauriente e aggiornata alle più recenti conoscenze scientifiche appare l'impostazione data alle raccomandazioni sulla sorveglianza sanitaria degli esposti, dove vengono scoraggiati interventi di screening non validati o non disegnati per validarne l'efficacia. I ragionamenti finora svolti su questo punto andranno costantemente aggiornati alla luce dell'evoluzione in corso nel campo della cosiddetta «epidemiologia molecolare» che prospettano problemi, ma anche potenzialità di rilievo in questo ambito (6).

Terzo e ultimo punto critico rispetto a quanto contenuto nelle Linee-Guida sono le registrazioni previste dagli art. 70 e 71. Gli articoli già approvati e le bozze finora circolate dei decreti di attuazione della modulistica necessaria ad alimentare tali flussi, senza dichiarare esplicitamente il fine di tali azioni, lasciano comunque intravedere una tendenza centralistica e pervasiva nell'attività di registrazione, che contrasta con l'impostazione motivatamente minimalista delle linee guida. Queste ultime propongono come fattibile un esteso utilizzo delle fonti informative

relative alla registrazione dei tumori già esistenti sul territorio nazionale e per quanto riguarda la registrazione degli esposti ammoniscono rispetto a un corretto bilancio costi/benefici.

Abbastanza sorprendentemente l'impostazione del problema delle registrazioni contenuta nei due articoli succitati non trova riscontro nell'esperienza di altri paesi europei, se si fa eccezione per la Finlandia e, in parte, per la Danimarca.

L'esperienza finlandese è quella più documentata sulla stampa scientifica e meglio si propone per una discussione (7-9).

L'esperienza finlandese

In Finlandia, dando seguito alla convenzione n.137 dell'OIL, è stato istituito a partire dal 1979 un registro dei soggetti esposti a sostanze cancerogene. Vale la pena di ricordare come la Finlandia già dal 1952 aveva attivato un registro nazionale dei tumori, dalla metà degli anni 70 un registro delle malattie professionali e poi negli anni ottanta un registro dei dati ambientali e uno dei dati di tossicologia industriale (8).

La completezza del ventaglio di registrazioni si è realizzata nel corso di circa un ventennio, potendo far conto sulla preziosa e unica presenza di un ente centrale nel campo della patologia professionale del prestigio del Finnish Institute of Occupational Health di Helsinki. Chi ha impostato il registro degli esposti a cancerogeni in Finlandia aveva ben chiaro lo scopo molteplice di una tale iniziativa, tra l'altro quello di generare ipotesi di ricerca scientifica, stabilendo priorità negli interventi di prevenzione e di consentire una costante verifica della consistenza numerica del problema.

La registrazione riguardò all'inizio gli esposti a 50 sostanze, ampliatesi poi a 162 sulla base delle monografie della IARC.

Nel 1985, in seguito al diretto intervento del governo tramite un comitato scientifico ad hoc, ci fu un restringimento della lista, ma nel contempo l'Ispettorato del Lavoro venne investito del compito di verificare ed eventualmente imporre la segnalazione degli esposti al registro da parte delle aziende interessate.

La definizione operativa di «esposto a cancerogeni» adottata in Finlandia per l'inserimento di un soggetto nel registro si basa su tre criteri qualitativi principali, frutto di una negoziazione che ha coinvolto anche le parti sociali interessate, definita anche dagli autori come un «compromesso» tra i diversi punti di vista. I tre criteri sono:

- a) l'esposizione occupazionale deve essere chiaramente più elevata di quella esistente al di fuori dei luoghi di lavoro (popolazione generale);
- b) se il livello dell'esposizione è verosimilmente basso, anche se non ben

- definito o misurato, qualora l'esposizione sia inferiore ai venti giorni di lavoro all'anno, il lavoratore non viene registrato;
- c) esposizioni di breve durata, ma di particolare entità debbono essere sempre segnalate.

In ogni caso i promotori dell'iniziativa evidenziano la necessità che criteri specifici vengano adottati per ogni singolo cancerogeno.

A 12 anni dall'inizio della registrazione taluni problemi non hanno ancora avuto una soddisfacente soluzione: per esempio il criterio amministrativo di escludere dalla registrazione gli esposti a livelli di Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA) supposti < 0.1 ug/mc viene considerato fonte di sottostima degli occupazionalmente esposti; al contrario l'inclusione di un gran numero di laboratoristi, che possono manipolare cancerogeni in condizioni controllate e in quantità di microgrammi, viene vista come una fonte di sovrastima del problema.

Nel periodo 1979-1989 sono stati registrati cumulativamente circa 39.000 lavoratori esposti a cancerogeni, l'1,6% del totale della popolazione finnica in età lavorativa composta di 2,4 milioni di soggetti. Nell'ultimo anno per il quale sono pubblicati dei dati, il 1990, risultavano in quel momento esposti e registrati 17.000 soggetti, lo 0,6% della forza lavoro attiva. Il fattore moltiplicativo che potrebbe consentire un confronto con la realtà italiana prefigurata nella normativa è 10.

In Tab. 1. sono riportati raggruppati per grande gruppo economico, il numero degli occupati e quello dei registrati come esposti a cancerogeni. In tab. 2. esposti sono elencati i cancerogeni più frequentemente segnalati nelle registrazioni. Composti di cromo esavalente, nickel e asbesto contribuiscono da soli per circa il 60% del totale delle registrazioni. Nel 1987 un totale di 887 lavoratori sono stati registrati come esposti a Benzene: 200 dell'industria petrolchimica, 240 addetti alle operazioni di carico e scarico di prodotti chimici contenenti benzene, circa 100 autotrasportatori, altri 100 addetti alle pompe di benzina, circa 180 laboratoristi. Per quanto riguarda i composti di cromo esavalente tra i tremila esposti registrati vanno segnalati i saldatori e tagliatori di lamiera e altri metalmeccanici, 250 risultavano gli esposti in galvanica e 50 gli addetti alla produzione di pigmenti al cromo. Infine erano considerati esposti 350 vernicatori. 600 erano i laboratoristi che usavano cromati come agenti pulenti e reagenti. Dei 4700 registrati come esposti a Nickel 2500 erano i saldatori e 350 i laboratoristi. Tra gli esposti a IPA erano registrati in totale 985 lavoratori, 250 addetti alla produzione di ferro e acciaio, 100 spazzacamini, 70 minatori, 80 vernicatori che utilizzano vernici a base di catrame di carbone, 100 saldatori e tagliatori di lamiera e 100 laboratoristi.

Anche per gli altri cancerogeni elencati esistono analoghi dati sulla distribuzione numerica dei registrati nelle diverse mansioni e cicli produttivi.

Usando informazioni provenienti dagli altri registri gli autori finlandesi evidenziano come nel periodo 1980-89, escludendo le malattie della pelle, la frequenza maggiore di malattie professionali si ha tra gli esposti ad amianto (8). Considerando invece le malattie registrate come tumori di origine professionale, il loro numero risulta relativamente piccolo (60 nel 1989, 54 nel 1990, 70 nel 1991) e tra di essi prevalgono nettamente quelli correlati all'amianto, tumori polmonari e mesoteliomi. Irrilevante risulta il numero di tumori in altre sedi.

Lo stato dell'arte

L'introduzione nella nostra normativa del D.Lgs. 626/94 per quanto riguarda il titolo VII sugli agenti cancerogeni, non ha apparentemente comportato grandi sconvolgimenti nella pratica di controllo dei rischi in azienda. Ciò può derivare sia dalla mancata emanazione dei decreti ministeriali attuativi dei flussi informativi, sia dal molto lavoro sul problema dei cancerogeni già fatto fin dai primi anni ottanta, tanto da assicurare indirizzi attuativi generalmente accettati. In molti casi si è sperimentata la convenienza di una loro sostituzione nei cicli produttivi con sostanze non cancerogene (per quanto riguarda l'amianto, molte amine aromatiche, alcuni antiparassitari), si sono introdotti protocolli di comportamento validati nei casi in cui l'uso del cancerogeno risultava non eliminabile (Cloruro di Vinile Monomero, alcune amine aromatiche, alcuni casi di esposizione a benzene, antiblastici, antiparassitari, ossido di etilene, idrazina nell'industria farmaceutica). Queste tendenze non dovrebbero trovare nella legislazione di origine europea ostacoli o rallentamenti. Un osservatorio che controlli l'ulteriore attuazione di questi indirizzi sarebbe estremamente auspicabile.

Per completare il quadro attuale rimane da considerare un ulteriore gruppo di cancerogeni che a prescindere dal grado di «evidenza» o «potenza» cancerogena, hanno subito, nelle condizioni di uso pratico, un destino ambiguo: formaldeide, cadmio, cromo e nichel in particolari lavorazioni, molti solventi clorurati, IPA in molte situazioni di lavoro, per i quali l'approccio è stato quello di un intervento «ragionevolmente praticabile», compatibile dal punto di vista economico e della utilità sociale. Generalmente l'atteggiamento per questo gruppo di sostanze è stato più simile a quello adottato per sostanze tossiche ma non cancerogene. Si può affermare che i livelli di prevenzione raggiunti molto disomogenei sono lo specchio fedele di compromessi anche di tipo extrascientifico tra le diverse spinte e interessi verificatisi sul campo. E' da temere che un'interpretazione rigida della legge piuttosto che verso una soluzione veramente preventiva dei nodi sopra delineati, andrebbe verso un'appesantimento delle incombenze di tipo amministrativo in capo alle aziende con ben scarsi

benefici per la salute dei lavoratori e per un eventuale avanzamento delle conoscenze di cancerologia occupazionale.

Ancor più importante sarà quindi seguire l'evoluzione della situazione reale di rischio per questo gruppo di sostanze. L'efficacia in questo campo dall'applicazione delle nuove norme sarà misurata sulla capacità di aprire, nei modi e nei tempi più opportuni, un dibattito supportato da evidenze scientifiche e da un impegno operativo su questi temi.

Semplificazioni eccessive o, peggio, la riduzione a problema amministrativo dell'intero sistema rappresenterebbero un sostanziale fallimento dello spirito complessivo della normativa e anche l'avvio verso la sperimentazione di modelli d'intervento casuali dei quali, in questo campo, non si avverte alcuna necessità.

Bisogna riconoscere tuttavia che ciò che si è visto negli ultimi tre anni è molto incoraggiante. Viviamo piuttosto una fase di stallo, formalmente per la mancata emanazione di "decreti legislativi", sostanzialmente proprio per la carenza di esperienze e di un dibattito tecnico su di esse.

La carenza interessa le aziende, i consulenti delle aziende ed il versante istituzionale oltre che quello accademico e scientifico.

Una ripresa della attività in questo campo ha degli indicatori non equivocabili che però tardano ad essere assunti, (ad esempio tramite un aggiornamento delle famose Linee Guida delle Regioni e delle Province autonome tentato da alcuni ma non portato a temine):

- a) verifica della unitarietà della gestione del Titolo VII del D. Leg. 626/94; alla decisione motivata della mancata sostituzione del cancerogeno deve far seguito il processo ininterrotto, periodico, del controllo delle esposizioni e degli esposti e quindi delle misurazioni delle possibili "esposizioni residue". I registri o meglio le "banche dati" dovrebbero raccogliere serie di dati di esposizione piuttosto o prima che dati degli esposti. Si potrebbe, in una prima fase, porre l'attenzione su una serie di realtà produttive: fonderie per acciai speciali, saldatura per acciai speciali, galvaniche, meccanici, garagisti, benzinali, vetrerie, tintorie, lavorazioni con fibre minerali artificiali. Per queste dovrebbero essere "costruite" e discusse alcune esperienze (compreensive dei dati delle misurazioni delle esposizioni) tanto da poter giungere a definire specifiche "linee guide" di settore;
- b) lo studio attento delle esposizioni dovrebbe consentire di individuare le mansioni e quindi (risolvendo adeguatamente vari problemi compreso quello della "privacy") i lavoratori "non esposti", "potenzialmente esposti" ed "esposti" (specie se esposti accidentalmente). Solo questi ultimi, i "lavoratori esposti" potrebbero essere inseriti da subito (senza aspettare il "decreto") nel famoso registro del quale ormai sono ben note le caratteristiche. Il medico competente poi, da professionista coinvolto a pieno titolo nella gestione unitaria (preventiva , di valutazione e di

sorveglianza) del Titolo VII del D.Lgs. 626/94, potrebbe anche avere un elenco, da utilizzare esclusivamente a fini preventivi, di lavoratori “non esposti” che operano in presenza o nelle prossimità di sostanze definite cancerogene e di lavoratori “potenzialmente esposti”.

Tab. 1. Esposizione a cancerogeni per mansione (Registro ASA finlandese)

Mansioni/cancerogeni	Lavoratori esposti	% occupati nella mansione
Meccanici <i>amianto, nichel, cromati</i>	1835	7,5
Saldatori e tagliatori a fiamma <i>cromati, nichel</i>	1642	7,9
Laboratoristi <i>cromati, cadmio, tetracloruro di carbonio, idrazina, benzene, nichel arsenico</i>	822	8
Galvanici, costruttori in acciaio <i>cromati, nichel</i>	596	3,7
Fonditori di metalli <i>nichel, arsenico, cadmio, cromati, I.A.P.</i>	590	18,4
Addetti a processi chimici <i>nichel, CVM</i>	464	9,2
Vernicatori <i>cromati</i>	366	2,3
Montatori <i>cromati, amianto, nichel</i>	325	1,5
Galvanici <i>cromati, nichel</i>	313	27,4
Addetti e manutentori di macchine utensili <i>cromati, nichel</i>	304	1,3

Fonte: (7)

Tab. 2. Esposizioni più frequenti (Registro ASA finlandese)

Cancerogeno	%
Cromati	25
Nichel	20
Amianto	15
Benzene	4
I.A.P.	4
Arsenico	3
Cadmio	3
Altri	25

Fonte: (8)

BIBLIOGRAFIA

1. MONSON RR, CHRISTIANI DC, *Summary of the evidence: Occupation and environment and cancer*, Cancer Causes and Control, 1997; 8:529-531
2. VINEIS P, *Use of biomarkers in epidemiology: the example of metabolic susceptibility to cancer*, Toxicol Lett 1995; 77:163-168
3. COORDINAMENTO DELLE REGIONI E PROVINCIE AUTONOME (a cura di) *Linee Guida per l'applicazione del D.Lgs 626/94*, Regione Toscana, Firenze 1996.
4. FONDELLI MC, *Sostanze classificate R45 e R49 fino al 22° adeguamento dell'allegato 1 della Direttiva 67/548/CEE*, dattiloscritto
5. BALDASSERONI A, BARBIERI G, BOSIA S, *Servizi territoriali di medicina del lavoro e cancerogenesi professionale: Risultati di un'indagine*, Bollettino SNOP n.6, p.13, Febbraio 1988.
6. VAN DAMME K, CASTELEYN L, HESELTINE E, HUICI A, SORSA M VAN, LAREBEKE N, VINEIS P, *Individual susceptibility and prevention of occupational diseases: scientific and ethical issues*, J Occup Environ Med 1995; 37(1):91-99
7. ALHO J, KAUPPINEN T, SUNDQUIST E, *Use of exposure registration in the prevention of occupational cancer in Finland*, Am J Ind Med 1988; 13:581-592
8. SORSA M, *Prevention of occupational cancer - Possibilities for action through research activities*, Estonian Newslett on Occup Health and Safety 1994; 1 (suppl 1):19-23
9. HEIKKILA P, KAUPPINEN T, *Occupational exposure to carcinogen in Finland*, Am J Ind Med 1992; 21:467-480

Attualità in tema di cancerogenesi ambientale per fattori chimici e fisici: epidemiologia, nuove classificazioni

LUCIA MILIGI

La maggioranza dei tumori nell'uomo è considerata attribuibile a fattori ambientali definiti in senso ampio quali il fumo di tabacco, le esposizioni occupazionali, le radiazioni , la dieta, altre abitudini voluttuarie e i virus.

Per tale motivo, almeno in teoria, una frazione considerevole di tumori è prevenibile attraverso l'identificazione ed il controllo dei fattori eziologici.

Soprattutto sulla base dei dati epidemiologici disponibili sono state formulate stime sulla proporzione di tumori che possono essere attribuiti alle esposizioni voluttuarie, all'occupazione ed all'inquinamento. Queste stime però sono molto differenti tra loro. Ad esempio, per quanto concerne il ruolo dell'esposizione a fattori lavorativi, vanno dal 4% al 20% di tutti i tumori (Doll and Peto, 1981, Kogevinas et al , 1995).

A queste considerazioni va aggiunto che se una considerevole proporzione di casi di tumori è imputabile a fattori ambientali (nel senso più ampio del termine), i fattori eziologici per alcuni tipi più frequenti di tumori, quali la prostata ed il tumore del colon per l'uomo e la mammella e nuovamente il colon nella donna, rimangono ancora da identificare (Tomatis, 1991).

L'identificazione di specifici agenti eziologici dipende dalla disponibilità di due forme di evidenza: da una parte l'apporto derivante dagli studi epidemiologici e dall'altra il contributo degli studi sperimentali.

Tra i vari agenti le sostanze chimiche, importanti per numerosità e diffusione, sono tra quelli che i due tipi approcci hanno valutato con più frequenza. Più di 4 milioni di sostanze chimiche organiche ed inorganiche sono contenute nel registro del Chemical Abstract Service (CAS) della Società Chimica Americana; la struttura di circa 3 milioni e mezzo di queste sostanze è stata pienamente definita. Sebbene il numero di sostanze aumenti nel registro con un ritmo di circa 6000 sostanze alla settimana, solo una piccola parte viene utilizzata. Il CAS stima che circa 63000 sono di uso comune (Maugh, 1978, Tomatis et al, 1996).

Anche se tale stima può essere imprecisa ci può dare comunque un'indicazione sull'entità del problema derivante dalla diffusione delle sostanze

chimiche nell'ambiente. Un altro aspetto del problema deriva dal fatto che i dati sulla tossicità acuta e cronica sono disponibili solo per una minoranza delle migliaia di sostanze in uso.

Le Classificazioni di cancerogenicità.

Un ruolo di primaria importanza nella valutazione qualitativa del rischio cancerogeno è rappresentato dall'attività svolta in alcune sedi, in primo luogo quella svolta dall'Agenzia di Ricerca sul Cancro dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (IARC), dalla Commissione della Comunità Europea (CEE) e dalla Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale del Centro Studi del Ministero della Sanità Italiana (CCTN).

Questi organismi, che operano a livello internazionale (come la IARC e la Commissione della CEE) o nazionale (come la CCTN), hanno tra l'altro il compito specifico di valutare i rischi per l'uomo e per l'ambiente derivanti dall'esposizione a sostanze chimiche ed altri agenti, classificando tali agenti secondo criteri specifici, in base ai risultati di studi epidemiologici e di studi sperimentali su animali.

I principi che sottostanno ai criteri di valutazione delle varie agenzie sono simili. Qui illustriamo, a titolo di esemplificazione, i criteri adottati dalla IARC. La valutazione di cancerogenicità assegnata ad un agente, mistura o circostanza di esposizione espressa dall'agenzia di Lione si basa sulla forza dell'evidenza di cancerogenicità derivante da dati sull'uomo e sull'animale. La valutazione finale si basa sul corpo dell'evidenza disponibile nella sua totalità. Ogni agente, mistura o circostanza di esposizione viene valutata da un gruppo di lavoro ed inserita in uno dei seguenti gruppi:

Gruppo 1.

L'agente (o la mistura) è cancerogeno per l'uomo. La circostanza di esposizione comporta esposizioni che sono cancerogene per l'uomo. La categoria viene utilizzata quando c'è sufficiente evidenza di cancerogenicità per l'uomo. Eccezionalmente un agente (o mistura) può essere inserita in questo gruppo quando l'evidenza nell'uomo è meno che sufficiente ma c'è sufficiente evidenza negli studi sperimentali su animali ed una forte evidenza negli esposti che l'agente o mistura agisce attraverso un meccanismo rilevante di cancerogenicità.

Gruppo 2.

In questo gruppo vengono inseriti agenti, sostanze o circostanze di esposizione per i quali, ad un estremo il grado di evidenza sull'uomo è quasi sufficiente, e all'altro non ci sono dati sull'uomo ma c'è evidenza di cancerogenicità in studi sperimentali su animale.

Gruppo 2A.

L'agente (o la mistura) è un probabile cancerogeno per l'uomo. La circostanza di esposizione comporta esposizioni che sono probabilmente cancerogene per l'uomo. La categoria viene assegnata quando c'è limitata o inadeguata evidenza di cancerogenicità nell'uomo e sufficiente evidenza di cancerogenicità negli studi sperimentali su animale. Eccezionalmente un agente o mistura o circostanza di esposizione può essere inserito in questo gruppo solamente sulla base di limitata evidenza di cancerogenicità nell'uomo.

Gruppo 2B.

L'agente (o la mistura) è un possibile cancerogeno per l'uomo. La circostanza di esposizione comporta esposizioni che sono possibilmente cancerogene per l'uomo. La categoria viene assegnata quando c'è limitata evidenza di cancerogenicità nell'uomo e meno che sufficiente evidenza negli studi sperimentali sull'animale. Può essere utilizzata anche quando vi sia inadeguata evidenza di cancerogenicità nell'uomo e ma c'è sufficiente evidenza negli studi sperimentali sull'uomo. In alcuni casi un agente, mistura o circostanza di esposizione per cui c'è inadeguata evidenza di cancerogenicità nell'uomo, ma limitata evidenza sull'animale, unitamente al supporto di evidenze che provengono da altri dati rilevanti possono essere posti in questo gruppo.

Gruppo 3.

L'agente (o la mistura o la circostanza di esposizione) non è classificabile come cancerogeno per l'uomo. La categoria viene usata per agenti, sostanze o circostanze di esposizione per cui l'evidenza di cancerogenicità è inadeguata nell'uomo e inadeguata o limitata in studi sperimentali su animali. Eccezionalmente agenti, o sostanze per i quali l'evidenza di cancerogenicità è inadeguata nell'uomo ma c'è sufficiente evidenza negli studi su animali può essere posto in questa categoria. Questo avviene quando c'è forte evidenza che il meccanismo di cancerogenicità in esperimenti animali non operi a livello umano.

Gruppo 4.

L'agente (o la mistura o la circostanza di esposizione) è probabilmente non cancerogeno per l'uomo. La categoria viene usata per agenti, sostanze o circostanze di esposizione per cui l'evidenza suggerisce la mancanza di cancerogenicità nell'uomo e negli studi sperimentali su animali. In alcuni casi agenti, sostanze o circostanze di esposizione vengono inseriti in questo gruppo quando vi sia inadeguata evidenza di cancerogenicità nell'uomo e evidenza che suggerisce la mancanza di cancerogenicità negli studi

sperimentali su animali, consistentemente e fortemente supportati da un ampio range di altri dati rilevanti.

Nella Tab. 1. vengono riportati sinteticamente i criteri dei valutazione di cancerogenicità della IARC, della CCTN e della Commissione della CEE.

A tutt'oggi complessivamente sono stati valutati dalla IARC 833 tra agenti , sostanze e circostanze di esposizioni, di cui 75 sono stati inseriti nel gruppo 1, 59 nel gruppo 2A, 227 nel gruppo 2B e 471 nel gruppo 3.

Un' unica sostanza viene inserita nel gruppo 4.

A titolo esemplificativo nelle tabelle 2a, 2b, 2c è riportato l'elenco aggiornato degli agenti (o sostanze o circostanze di esposizione) che rientrano nel gruppo 1 , cioè sicuramente cancerogeni per l'uomo, divisi per tipologia di agenti (prevalentemente di tipo lavorativo, esposizioni di tipo ambientale o biologico, o legati allo stile di vita, ed infine i farmaci) (23).

A livello nazionale la Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale, istituita nel 1977, ha svolto il ruolo di valutare il rischio tossicologico derivante da sostanze chimiche. Come risulta dalla Tab. 1., le categorie di cancerogenicità espresse dalla CCTN sono 5 di cui due, la categoria 3 e la 4, sono divise in due sottogruppi . Complessivamente dal 1977 al 1997 la CCTN ha espresso la valutazione per 305 agenti: nel gruppo 1 sono inserite 21 sostanze, nel gruppo 2 ne sono inserite 91, nel gruppo 3 ne sono inserite 62, nel gruppo 4 ne sono inserite 116 ed infine nel gruppo 5 sono collocate 15 sostanze.

Va infine ricordata l'importanza che riveste l'attività della Commissione della CEE, dato che per l'applicazione del titolo VII del D.Lgs. 626/94, per «agente cancerogeno» si intendono le sostanze classificate nelle categoria 1 o 2 di cancerogenicità (vedi tab.1) da parte della commissione della CEE e per cui vengono attribuite le frasi di rischio R45 (può provocare il cancro) o R49 (può provocare il cancro per inalazione). Le sostanze classificate dalla Commissione della CEE fino al 25° adeguamento dalla Direttiva CEE 67/548 sull'etichettatura ed imballaggio delle sostanze pericolose assommano a 922, 51 sono inserite nella categoria 1, 766 in categoria 2, 105 sostanze in categoria 3 (Fondelli ,1999).

Il compito di identificare i cancerogeni da parte sia delle agenzie internazionali che di quelle nazionali è comunque affidato a «esperti», indipendentemente dal fatto che lo scopo della valutazione sia di tipo scientifico (come per la IARC) o di tipo normativo (ad es. Commissione della CEE).

E' chiaro che una valutazione da parte di esperti comporta il fatto che una valutazione assolutamente valida e precisa è di fatto irraggiungibile e che una componente soggettiva non può essere del tutto eliminata. Del resto

anche le priorità sugli agenti da valutare possono essere diverse come anche i criteri di scelta delle ricerche da includere nel processo di valutazione (la IARC per es. non considera studi non pubblicati su riviste scientifiche) (Terracini, 1998).

Nel caso della Commissione della CEE, dato che la valutazione è parte integrante del processo di immissione e regolamentazione delle sostanze di uso industriale nei paesi della comunità Europea, non vengono considerate circostanze di esposizioni o lavorazioni, che invece vengono prese in esame dalla IARC, né altri agenti quali per esempio esposizioni voluttuarie e virus o batteri, o sostanze chimiche che fanno parte dei farmaci e che rientrano in altre categorie di uso (e di iter normativi), o agenti fisici.

La discrepanza tra le varie liste è stata più volte sottolineata e, come detto in precedenza, sono stati illustrati i vari motivi che ad essa sottendono (Fondelli, 1998).

Obiettivo di questa relazione non è quello di prendere in esame le liste complete prodotte dai vari organismi, ma quello di fornire, sulla base dell'osservazione degli agenti considerati in particolare nel gruppo 1 della IARC, una panoramica dei problemi emergenti.

Come si può osservare nelle Tab. 2a, 2b, 2c, molti degli agenti sono sostanze chimiche di uso prevalentemente industriale. Inoltre esaminando il numero di sostanze valutate dalla IARC e gli anni in cui tale valutazione è stata fatta, osserviamo che per l'amianto, la benzidina, la 2-naftilamina, il benzene, il cloruro di vinile, i sali di cromo e alcuni processi produttivi, la valutazione risale alla metà degli anni '70 ed inizio degli anni '80. Mentre di recente inclusione sono sostanze quali il berillio, il cadmio, i composti del cromo VI, l'ossido di etilene, i composti del nichel, la silice cristallina, la 2,3,7,8 tetrachlorodibenzo-para-diossina (2,3,7,8 TCDD) e tra le misture, le polveri di legno. Da segnalare invece tra gli agenti fisici il radon e le radiazioni solari. Si può inoltre osservare che gli agenti biologici sono stati introdotti solo di recente come del resto alcune classi di farmaci.

Accanto agli agenti sicuramente cancerogeni vanno considerati, in primo luogo per le implicazioni sul piano preventivo, gli agenti inseriti nel gruppo 2A o 2 dalle varie agenzie, cioè agenti per cui vi è evidenza sufficiente di cancerogenicità nei test su animali da laboratorio. C'è generale accordo sul fatto che si possa ragionevolmente affermare che in assenza di dati sull'uomo è biologicamente plausibile e prudente considerare un agente (o mistura) per il quale ci sia sufficiente evidenza di cancerogenicità negli studi sperimentali su animale come cancerogeno anche per l'uomo.

Alcuni esempi

A partire dall'osservazione degli agenti di nuova introduzione nel gruppo 1 della IARC si possono fare alcune riflessione sull'attualità di temi o linee

di ricerca epidemiologica, senza però avere la pretesa di essere esaustivi. Verranno quindi di seguito illustrati esempi rappresentativi di alcuni problemi emergenti ed attuali e che presentano anche risvolti di tipo occupazionale e ambientale.

Esaminando le sostanze di nuova introduzione è sicuramente di grande interesse l'introduzione nel gruppo 1 della 2,3,7,8-TCDD, in considerazione anche della modalità seguite dal gruppo di lavoro della IARC.

Il 2,3,7,8-TCDD fa parte delle policlorurate dibenzo para-diossine (PCDDs) sostanze che possono formarsi nella produzione di clorofenoli e degli erbicidi clorofenossiacetici, e possono essere contaminanti proprio di tali prodotti. I PCDDs, unitamente ai policlorurati dibenzofuranici possono inoltre essere prodotti nei processi termici, come i processi di incenerimento o lo sbiancamento della carta con cloro. I PCDDs possono essere ubiquitari ed essere ritrovati nel suolo, nei sedimenti e nell'aria.

L'esposizione di tipo occupazionale è avvenuta a partire dagli anni '40, a seguito della produzione e dell'uso delle sostanze sopra menzionate. Sporadiche, ma alte esposizioni si sono inoltre verificate a causa di incidenti industriali.

Le evidenze di tipo epidemiologico più robuste riguardano la 2,3,7,8-TCDD, in particolare 4 studi di coorte su produttori di erbicidi e uno su una coorte di residenti in un area contaminata (Seveso).

Un aumento di rischio per tutti i tumori combinati è stato osservato nelle coorti su citate anche se l'incremento di rischio maggiore è stato osservato nelle sub-coorti con esposizione maggiore. Un eccesso di sarcomi dei tessuti molli è stato osservato solo in alcune delle coorti. Altrettanto è stato osservato per il linfoma non Hodgkin. L'evidenza più forte riguarda però tutti i tumori nel complesso, piuttosto che singole sedi tumorali.

Ci sono pochi altri cancerogeni, tra questi il fumo di tabacco e le radiazioni ionizzanti nei sopravvissuti allo scoppio della bomba atomica, che hanno la peculiarità di produrre un aumento di tumori in più siti. La IARC infatti inserisce nel gruppo 1 la 2,3,7,8-TCDD, tenendo in considerazione nel giudizio finale di cancerogenicità che la sostanza produce tumori in più organi nei test su animali di laboratorio ed è stato dimostrato che in più linee sperimentali agisce attraverso un meccanismo che coinvolge il recettore Ah, e che tale recettore Ah agisce nella stessa maniera nell'uomo e nell'animale. Inoltre la concentrazione nell'animale è simile sia nelle popolazioni esposte pesantemente che nei ratti esposti a dosaggi sperimentali (22).

Tra gli agenti fisici inseriti nel gruppo 1 IARC, viene inclusa la *radiazione solare*. Approssimativamente circa il 5% della radiazione solare terrestre è rappresentata dalla radiazione ultravioletta (UVR). La radiazione solare è la maggior fonte dell'esposizione umana a UVR. L'esposizione cumulativa

annua di UVR solare varia molto negli individui e dipende in gran parte dalle attività occupazionali o svolte comunque all'esterno, oltre che ad abitudini di tipo personale. L'UVR può essere utilizzato in diverse attività industriali. Menzioniamo per esempio l'attività di saldatura, come del resto l'esposizione per il personale dei reparti ospedalieri alla fototerapia, e l'utilizzo le lampade a fluorescenza.

La IARC valuta che ci sia sufficiente evidenza di cancerogenicità per l'uomo per quanto riguarda l'esposizione a radiazione solare e la inserisce nel gruppo 1. Infatti l'evidenza epidemiologica dimostra che la radiazione solare provoca il melanoma cutaneo maligno e il tumore della pelle non melanocitico. C'è inoltre sufficiente evidenza di cancerogenicità negli studi sperimentali su animali.

La IARC conclude invece che per le lampade solari e lettini solari c'è limitata evidenza sull'uomo, e per altre fonti di radiazioni ultraviolette inadeguata evidenza. C'è inoltre sufficiente evidenza nell'animale per l'ampio spettro di radiazioni ultraviolette e per le radiazioni ultraviolette A e B. Le radiazioni ultraviolette A, B, C e l'uso di lettini solari e lampade solari sono state valutate come probabili cancerogeni per l'uomo ed inserite nel gruppo 2A mentre le lampade a fluorescenza sono state inserite nel gruppo 3 (21).

Tra i problemi emergenti connessi con le radiazioni solari, successivi alla pubblicazione della monografia IARC, vi è l'associazione suggerita in alcuni studi tra radiazione solare e linfoma non Hodgkin (NHL). L'incidenza di tale neoplasia maligna è aumentata rapidamente in molti paesi occidentali (circa il 3-4% per anno di media) e le possibili cause di questo tipo di neoplasia sono nel complesso poco note. E' stato riconosciuto che cambiamenti importanti nella funzione immunitaria sono associati con aumento notevole di rischio di NHL. C'è un'evidenza suggestiva che l'esposizione a luce ultravioletta, una causa ben conosciuta di soppressione immunitaria (Kripke, 1994), possa aumentare il rischio di NHL (Cartwright et al 1994, Adami et al, 1999).

Coerentemente con questa ipotesi vi sono alcuni studi di correlazione con i livelli ambientali di radiazioni ultraviolette e su migranti (Mc Michael et al, 1996). Ulteriori studi hanno dimostrato un'associazione positiva tra tumori della pelle, esposizione a radiazione solare e NHL (Adami et al, 1995). Anche alcuni studi sulla leucemia linfatica cronica (da considerarsi sottotipo della NHL), sono risultati positivi (Adami et al, 1994, Adami et al, 1999). Questa ipotesi suggestiva non è però stata avvalorata in altri studi (Hartge et al, 1996, Freedman et al, 1997).

Un altro problema aperto e sempre di attualità è rappresentato dai *fitofarmaci*, anche se la maggior parte dei principi attivi che presentano

indizi certi di cancerogenicità (IARC 53, 1994), sono stati banditi con provvedimenti legislativi.

L'ipotesi che l'esposizione a fitofarmaci possa provocare non solo effetti di tipo acuto, ma anche cronico è attualmente oggetto di grande attenzione da parte della comunità scientifica. Tale ipotesi assume un particolare rilievo dal punto di vista sanitario e sociale, data la grande diffusione di queste sostanze e il conseguente elevato numero di persone esposte; in primo luogo gli addetti alla produzione e formulazione di pesticidi nell'industria e gli addetti all'agricoltura. Anche la popolazione generale può essere esposta, anche se a dosi più basse rispetto alle due categorie precedenti, o perché vive in aree agricole ove i pesticidi sono usati intensamente, o perché ne fa un uso domestico, o anche per il consumo di bevande e alimenti contaminati.

Alcune indagini epidemiologiche sull'uomo hanno messo in evidenza incrementi di patologie tumorali in gruppi di lavoratori esposti professionalmente. Tra gli agricoltori sono stati osservati in diversi studi incrementi di rischio per le leucemie, il linfoma di Hodgkin, i linfomi non-Hodgkin, il mieloma multiplo, il tumore dello stomaco, il tumore della prostata, i tumori dell'encefalo, i tumori del tessuto connettivo e i tumori cutanei. La responsabilità di questi eccessi è stata individuata nelle esposizioni collegate all'uso di fitofarmaci, ma anche negli agenti virali per le patologie del sistema emolinfopoietico, (linfomi, leucemie, e mieloma), e l'irradiazione ultravioletta per i tumori cutanei (Blair 1992).

Alcune classi specifiche di fitofarmaci sono state messe in relazione con alcuni tipi di tumori in particolare per l'esposizione ad erbicidi clorofenossiacetici sono stati osservati incrementi di rischio per sarcoma dei tessuti molli e per NHL (Hardell et al, 1981; Wiklund et al, 1988; Vineis et al, 1987; Hoar et al, 1986; 1990, Cantor et al, 1992), leucemie (Cantor et al, 1992).

L'uso di insetticidi è stato messo in relazione a eccessi di leucemie, in particolare di leucemie linfatiche croniche (Morris Brown et al, 1990), di mieloma multiplo (Boffetta et al , 1989), di linfoma di Hodgkin (Persson et al ,1989).

Tra gli erbicidi inoltre la classe delle triazine è stata messe in relazione con il tumore dell'ovaio (Donna et al, 1989); non tutti gli studi però sono concordi nel dimostrare queste associazioni. Altri autori hanno tuttavia riportato risultati che non indicano l'esistenza di un'associazione tra linfomi e patologia neoplastica del sangue (Pearce et al, 1986; Woods et al; 1987; Pearce et al, 1987; Serraino et al, 1992).

L'esempio riguardante i fitofarmaci ci porta a riflettere su alcune difficoltà incontrate dalla ricerca epidemiologica in particolare nello studio di situazioni in cui l'esposizione è molto complessa e di conseguenza è difficile individuare associazioni con specifiche sostanze. I nuovi studi intrapresi su tale argomento cercano di dare risposta a questo tipo di difficoltà.

Di notevole interesse e di preoccupazione crescente è l'associazione tra tumori infantili ed esposizioni residenziale a fitofarmaci , dall'uso domestico di insetticidi ma anche, come dimostrato in alcuni studi, da esposizione dei genitori nel periodo gestionale o del pre-concepimento (Hoar Zahm et al, 1998).

Tale tema ci porta a riflettere su «particolari gruppi a rischio» e sul ruolo di esposizioni ambientali a basse dosi.

Parlando dei tumori infantili non si può non considerare il rischio derivante dall'esposizione ai *campi elettromagnetici*, in particolare la possibile associazione tra esposizioni a campi elettromagnetici di frequenze estremamente basse (ELF - generalmente a 50/60 Hz) ed insorgenza di tumori, con specifica considerazione delle leucemie infantili.

Nessuna agenzia, a tutt'oggi, ha valutato la cancerogenicità dei campi magnetici , anche se un panel di esperti del National Institute of Health Americano si è espresso per un ruolo degli ELF come «possibili cancerogeni» (Kaiser, 1998) e l'Istituto Superiore di Sanità si è espresso in un documento del 1995, attribuendo agli ELF un ruolo di «probabile cancerogeno» (Comba et al , 1995). Infatti da una recente meta-analisi degli studi condotti dal 1979 al 1987 (Lagorio et al, 1998) emerge che negli studi più recenti (basati su protocolli della definizione dell'esposizione più sofisticati che in precedenza e su metodi più accurati nel disegno dello studio) viene osservato un incremento del rischio relativo che va dal 40 al 60 % per le leucemie infantili tra gli esposti a campi magnetici indoor uguali o superiori a 0,2 mT.

Accanto a quelli sui bambini, numerosi studi hanno considerato l'esposizione a campi magnetici in ambiente lavorativo. Associazioni positive sono state suggerite per tumori celebrali , leucemie e tumore della mammella maschile. Per quanto riguarda il problema dei campi elettromagnetici, rimane irrisolto il meccanismo d'azione e la plausibilità biologica che sottende alla possibile ruolo cancerogeno di questa esposizione.

Conclusioni

L'identificazione delle cause di una porzione considerevole di tumori sulla base di dati epidemiologici e sperimentali convincenti è un risultato indubbiamente considerevole.

Per quanto riguarda alcuni tipi di agenti, in primo luogo gli inquinanti di tipo chimico, una volta riconosciuti, la maggior parte dei rischi ad essi connessi possono, almeno in teoria, essere ridotti o eliminati; del resto la natura involontaria di queste esposizioni richiede un controllo alla sorgente, diversamente dall'esposizione a fattori di rischio legati ad abitudini voluttuarie, i quali possono essere controllati attraverso interventi mirati a

modificare i comportamenti individuali. Sarebbe comunque molto difficile, se non forse impossibile, fare una accurata quantificazione dei risultati oggi raggiunti in termini di prevenzione primaria dei tumori.

Tuttavia nell'identificazione e comprensione dei rischi derivanti da agenti chimici e fisici rimangono molti temi aperti, tra questi il problema della multiesposizione e del ruolo delle basse esposizioni in situazioni sia lavorative che ambientali. Così lo studio dei bassi livelli di esposizioni nonché delle esposizioni complesse, unitamente allo studio di agenti di nuova introduzione e dei meccanismi d'azione appaiono essere obiettivi primari che la ricerca scientifica dovrebbe perseguire.

Tab. 1. Categorie di cancerogenicità secondo la IARC, la CCTN e la CEE

IARC	IARC Descrizione	CCTN = Descrizione *	CCTN
1	Cancerogeno per l'uomo	sostanze note per gli effetti cancerogeni sull'uomo	1
2A	Cancerogeno probabile (limitata evidenza nell'uomo e sufficiente evidenza nell'animale)	sostanze da considerare cancerogene per l'uomo	2
2B	Cancerogeno possibile (limitata evidenza sull'uomo in assenza di sufficiente evidenza nell'animale o sufficiente evidenza nell'animale ed inadeguata evidenza o assenza nell'uomo)	sostanze da considerare con attenzione per i possibili effetti cancerogeni sull'uomo (2 sottocategorie)	3 3a-3b
3	non classificabile per la cancerogenicità per l'uomo	sostanze non valutabili per la cancerogenicità (2 sottocategorie)	4 4a-4b
4	Probabile non cancerogeno per l'uomo	sostanze probabilmente non cancerogene	5

* Da criteri guida della CCTN per la valutazione di alcuni effetti delle sostanze chimiche
 A cura di N. Mucci e I. Camoni ISS Serie relazioni 96/2IT

CEE	CEE Descrizione e fase di rischio R**
1	sostanze note per gli effetti cancerogeni sull'uomo. Esistono prove sufficienti per stabilire un nesso causale tra esposizione dell'uomo ad una sostanza e lo sviluppo di tumori (fase R45 3D può provocare il cancro, fase di rischio R49 3D può provocare il cancro per inhalazione)
2	Sostanze che dovrebbero considerarsi cancerogene per l'uomo. Esistono elementi sufficienti per ritenere verosimile che l'esposizione dell'uomo ad una sostanza possa provocare lo sviluppo di tumori (sulla base di studi adeguati a lungo termine effettuati sull'animale ed altre informazioni specifiche) (fase R45 o R49)
3	sostanze da considerarsi con sospetto per i possibili effetti cancerogeni sull'uomo, per le quali tuttavia le informazioni disponibili non sono sufficienti per procedere ad una valutazione soddisfacente. Esistono alcune prove ottenute da adeguati studi sugli animali che non bastano tuttavia per classificare la sostanza nelle categorie 2. (fase R40 3D può provocare effetti irreversibili)

** DM n° 164 del 28 Aprile 1997, “=Gazzetta Ufficiale” N.192 del 19 Agosto 1997

Tab. 2a. Agenti, gruppi di agenti, sostanze ed esposizioni lavorative valutati come certamente cancerogeni per l'uomo

Gruppo 1 LARC (LARC Monographs Volumes 1-73, aggiornamento al gennaio 1999)

<u>Agenti e gruppi di agenti</u> per i quali l'esposizione è di tipo essenzialmente occupazionale, (tra parentesi il numero del «chemical abstract service»)	Volume e anno di pubblicazione
4-Aminobifenile < 92-67-1>	v. 1, 1972; suppl. 7, 1987
Arsenico < 7440-38-2> e suoi composti la valutazione riguarda il gruppo dei composti e non necessariamente ogni singolo composto	v. 23, 1980; suppl. 7, 1987
Asbesto < 1332-21-4>	v. 14, 1977; suppl. 7, 1987
Benzene < 71-43-2>	v. 29, 1982; suppl. 7, 1987
Benzidina < 92-87-5>	v. 29, 1982; suppl. 7, 1987
Berillio < 7440> e suoi composti valutati come gruppo	v. 58, 1993
Bis(chlorometile)etere < 542-88-1> e chlorometil-metil-etero < 107-30-2> (grado tecnico)	v. 4, 1974; suppl. 7, 1987
Cadmio < 7440-43-9> e suoi composti valutati come gruppo	v. 58, 1993
Cromo (VI) e composti valutati come gruppo	v. 49, 1990
Etilene, ossido < 75-21-8> (la valutazione conclusiva è stata innalzata da 2A a 1 sulla base delle informazioni da «altri dati relativi alla valutazione della cancerogenicità e dei suoi meccanismi»)	v. 60, 1994
Mustarda solforata (gas mostarda) < 505-60-2>	v. 9, 1975; suppl. 7, 1987
2-N-afilaminina < 91-59-8>	v. 4, 1974; suppl. 7, 1987
Nichel e composti valutati come gruppo	v. 49, 1990
Radiazione solare	v. 55, 1992
Radon < 10043-92-2> e suoi prodotti di decadimento	v. 43, 1988
Silice < 14808-60-7> cristallina inalata in forma di quarzo o cristobalite a seguito di esposizioni professionali	v. 68, 1997
Talco contenente fibre asbestiformi	v. 42, 1987; suppl. 7, 1987
2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-para-diossina < 1746-01-6> . (la valutazione conclusiva è stata innalzata da 2A a 1 sulla base delle informazioni da «altri dati relativi alla valutazione della cancerogenicità e dei suoi meccanismi»)	v. 69, 1997
Vinile, cloruro < 75-01-4>	v. 19, 1979; suppl. 7, 1987

<i>Misure</i> , per i quali l'esposizione è di tipo essenzialmente occupazionale (tra parentesi il numero del «chemical abstract service»)	Volume e anno di pubblicazione
Catrame di carbon fossile < 8007-45-2>	v. 35, 1985; suppl. 7, 1987
Fuliggini	v. 35, 1985; suppl. 7, 1987
Oli di schisti bituminosi < 68308-34-9>	v. 35, 1985; suppl. 7, 1987
Oli minerali non raffinati e parzialmente raffinati	v. 33, 1984; suppl. 7, 1987
Peci di catrame di carbone < 65996-93-2>	v. 35, 1985; suppl. 7, 1987
Polvere di legno	v. 62, 1995

<u>Circostanze di esposizione</u>	Volume e anno di pubblicazione
Acciaio e ferro, fusione	v. 34, 1984; suppl. 7, 1987
Alluminio, produzione	v. 34, 1984; suppl. 7, 1987
Auramina, produzione	suppl. 7, 1987
Calzature, fabbricazione e riparazione	v. 25, 1981; suppl. 7, 1987
Carbone, gassificazione	v. 34, 1984; suppl. 7, 1987
Coke, produzione	v. 34, 1984; suppl. 7, 1987
Eratite, estrazione (sotterranea) con esposizione a radon	v. 1, 1972; suppl. 7, 1987
Gomma, industria della	v. 47, 1989
Isopropanolo, produzione (processo d'ingresso all'acido forte)	suppl. 7, 1987
Magenta, produzione	v. 57, 1993
Mobili, fabbricazione	v. 25, 1981; suppl. 7, 1987
Vapori di acidi forti inorganici contenenti acido solforico, esposizione occupazionale a	v. 54, 1992
Vericatori, esposizione occupazionale come	v. 47, 1989

Tab. 2b. Agenti, gruppi di agenti, misture di tipo ambientale biologico o legati allo stile di vita, certamente cancerogeni per l'uomo

Gruppo 1 IARC (IARC Monographs Volumes 1-73, aggiornamento al gennaio 1999)

<u>Agenti di tipo ambientale o agenti biologici legati allo stile di vita</u> (tra parentesi si il numero del «chemical abstract service»)	Volume e anno di pubblicazione
Aflatossina allo stato naturale < 1402-68-29>	v. 56, 1993
Virus T-cell linfotropico umano tipo I	v. 67, 1996
Betel miscelato con tabacco	v. 37, 1985; suppl. 7, 1987
Bevande alcoliche	v. 44, 1988
Exonite < 66733-21-9>	v. 42, 1987; suppl. 7, 1987
Epstein-Barr virus	v. 70, =1997
Fumo di tabacco	v. 38, 1986; suppl. 7, 1987
Helicobacter pylori (infezione da)	v. 61, 1994
HIV tipo 1 (infezione da)	v. 67, 1996
Opisthorchis = viverrini (infezione da)	v. 61, 1994
Schistosoma = haematobium (infezione da)	v. 61, 1994
Pesce fritto (modo cinese)	v. 56, 1993
Prodotti del tabacco, escluso il fumo	v. 37, 1985; suppl. 7, 1987
Virus Epatite B (infezione cronica da)	v. 59, 1994
Virus Epatite C (infezione cronica da)	v. 59, 1994
Virus Papilloma umano tipo 16	v. 64, 1995
Virus Papilloma umano tipo 18	v. 64, 1995

Tab. 2c. Agenti-farmaci valutati come certamente cancerogeni per l'uomo - Gruppo 1 IARC (IARC Monographs Volumes 1-73, aggiornamento al gennaio 1999)

<i>Agenti farmaci</i> (tra parentesi il numero del «chemical abstract service»)	Volume e anno di pubblicazione
Azatioprina < 446-96-6>	v. 26, 1981; suppl. 7, 1987
N,N-Bis(2-cloroetil)-2-naftilamina (Clornafazina) < 494-03-1>	v. 4, 1974; suppl. 7, 1987
1,4 Butanediolo dimetansulfonato (Busulfan; Myleran) < 55-98-1>	v. 4, 1974; suppl. 7, 1987
Clorambucile < 305-03-3>	20 v. 26, 1981; suppl. 7, 1987
1-(2-Chloroetile)-3-(4-metilcicloeside)-1-nitrosourea (Metil-CNU; Semustine) < 13909-09-6>	suppl. 7, 1987
Ciclofosfamide < 50-18-0> < 6055-19-2>	v. 26, 1981; suppl. 7, 1987
Ciclosporina < 79217-60-0>	v. 50, 1990
Contraccettivi orali combinati (vi è anche una evidenza conclusiva che questi agenti hanno un effetto protettivo contro tumori dell'ovaio e endometrio)	v. 72, 1999
Contraccettivi orali sequenziali	suppl. 7, 1987
Dietilstilbestrolo < 56-53-1>	v. 21, 1979; suppl. 7, 1987
Estrogeni, non steroidei (questa valutazione riguarda il gruppo dei composti e non necessariamente i singoli composti del gruppo)	suppl. 7, 1987
Estrogeni, steroidei (questa valutazione riguarda il gruppo dei composti e non necessariamente i singoli composti del gruppo)	suppl. 7, 1987
Estrogeni, terapia post-menopausa	v. 72, 1999
Melfalan 148-82-3	v. 9, 1975; suppl. 7, 1987
8-Metossiposalene (Metossalene/Metoxalen) < 298-81-7> associato a radiazioni ultraviolette	v. 24, 1980; suppl. 7, 1987
Misture analgesiche contenenti fenacetina	suppl. 7, 1987
MOOP e altre chemioterapie combinate comprendenti agenti alchilanti	suppl. 7, 1987
Tamossifene (Tamoxifen) < 10540-29-1> (vi è anche una evidenza conclusiva che questo agente riduce i rischi di contralateral breast cancer)	v. 66, 1996
Tiotepa < 52-24-4>	v. 50, 1990
Treosulfan < 299-75-2>	v. 26, 1981; suppl. 7, 1987

BIBLIOGRAFIA

1. ADAMI J, FRISCH M, GLIMELIUS B et al, *Evidence of an association between non-Hodgkin's lymphoma and skin cancer*, Brit Med J 1995; 310:1491-1495
2. ADAMI J, GRIDLEY G, NYREN O et al, *Sunlight and non - Hodgkin's lymphoma: a population based cohort study in Sweden*, Int J Cancer 1999; 80: 641-645
3. BLAIR A, HOAR ZAHM S, PEARCE NE ET AL, *Clues to cancer etiology from studies of farmers*, Scand J Work Environ Health. 1992; 18: 209-215
4. BOFFETTA P, STELLMAN SD, GARFINKEL L, *A case-control study of multiple myeloma nested in the American Cancer Society Perspective Study*, Int J Cancer. 1989; 43: 554-559
5. CANTOR K, BLAIR A, EVERETT G et al, *Pesticides and other agricultural risk factors for non-Hodgkin's Lymphoma among men in Iowa and Minnesota*, Cancer Research. 1992; 52, 2447-2455
6. CARTWRIGHT R, McNALLY R, STAINES A, *The increasing incidence of non - Hodgkin's lymphoma (NHL)* 1994 Leukemia Lymphoma 14:387-394
7. COMBA P, GRANDOLFO M, LAGORIO S, POLICHETTI A, VECCHIA P, *Rischio cancerogeno associato a campi elettromagnetici a 50/60 Hz*, 1995,Rapporti ISTISAN, 95/29.
8. DOLL R, PETO R, *The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risk of cancer in the United states today*, 1981 New York, NY:Oxford University Press
9. DONNA A, CROSGNANI P, ROBUTTI F et al, *Triazine herbicides and ovarian epithelial neoplasms*, Scand J Work Environ Health. 1989;15:47-53
10. FONDELLI MC, *Lista delle sostanze classificate dalla CE nel 19°, 20°, 21°, 22°, 23°, 24° e 25° adeguamento alla direttiva 67/548 e confronto con la classificazione IARC e CCTN*, Febbraio 1999 dattiloscritto
11. FREEDMAN DM, ZAHM SH, DOSOMEKI M, *Residential and occupational exposure to sunlight and mortality from non-Hodgkin's lymphoma :composite (threefold) case-control study*, Brit Med J 1997, 314:1451-1455
12. HARDELL L, *Relation of soft-tissue sarcoma, malignant lymphoma and colon cancer to phenoxy acids, chlorophenols and other agents*, Scand J Work Environ Health. 1981; 7: 119-130

13. HARTGE P, DEVESAS SS, GRAUMAN D et al, *Non-Hodgkin's lymphoma and sunlight*, 1996 ,88:298-300
14. HOAR S, BLAIR A, HOLMES FF et al, *Agricultural herbicides use and risk of lymphoma and soft tissue sarcoma*, JAMA 1986; 256:1141-1147
15. HOAR ZAHM S, WEISENBURGER DD, BABBITT PA et al, *A case-control study of non-Hodgkin's lymphoma and the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) in Eastern Nebraska*, Epidemiology. 1990; 1: 349-356
16. HOAR ZAHM S, WARD MH, «*Pesticides and cancer*», Environ Health Perspectives 1998 108 Supp 3893-908
17. KOGEVINAS M, BOFFETTA P, *Occupational exposure to carcinogens and cancer occurrence in Europe*, Med Lav 1995 86, 3:236-262
18. KRIPKE ML, *Ultraviolet radiation and immunology: something new under the sun*, Cancer Res 1994 14:387-394
19. KAISER J, NIH panel revives EMF Cancer link, Science 1998 281:21-22
20. IARC, *Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks of chemicals to humans “Occupational exposures in insecticide application, and some pesticides”*, Vol. 53, Lyon, 1991
21. IARC, *Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks of chemicals to humans “Solar and ultraviolet radiation”*. Vol. 55, Lyon, 1992
22. IARC, *Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks of chemicals to humans “Polychlorinated dibenzo-para-dioxins and polychlorinated dibenzofurans”*, Vol. 69, Lyon, 1997
23. IARC, *Overall evaluations of carcinogenicity to humans - Monographs on the evaluation of carcinogenic risks of chemicals to humans*, Monographs 1-73. Lists of IARC Evaluations. Gennaio 1999
24. ISS, *Criteri guida della CCTN per la valutazione di alcuni effetti delle sostanze chimiche*, Serie relazioni 96/2 IT
25. LAGORIO S, COMBA P, *Sintesi delle evidenze epidemiologiche sulla leucemia infantile in relazione all'esposizione a campi elettrici e magnetici*, Med Lav 1998, 89,2:132-141

26. McMICHAEL AJ, GILES GG, *Hare increases in solar ultraviolet exposure contributed to the rise in incidence of non-Hodgkin's lymphoma*, Br J Cancer 1996 73:945-950
27. MAUGH TH, *Chemicals: How many are there?*, Science 1978 199:162
28. MORRIS BROWN LM, BLAIR A, GIBSON R et al, *Pesticides exposures and other agricultural risk factors for leukemia among men in IOWA and Minnesota*. Cancer Res. 1990; 50, 15:6585-6591
29. MUCCI N, TERRACINI B, CAMONI I, *Valutazione di cancerogenicità di sostanze e processi produttivi effettuate dalla Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale*, Med Lav 1998;89:78-83
30. PEARCE NE, SHEPARD R, SMITH A et al, *Non-Hodgkin's lymphoma and farming: an expanded case-control study*, Int J. Work Environ Health. 1987; 14;224-230
31. PEARCE NE, SMITH A, HOWARD J et al, *Non-Hodgkin's lymphoma and exposure to phenoxyherbicides, chlorophenols, fecing work and meat works employment: a case control study*, Br J Ind Med. 1986;43:75-83
32. PERSSON B, DAHLANDER A, FREDRIKSSON M et al, *Malignant lymphoma and occupational exposures*, Br J Ind Med. 1989;46:516-520
33. SERRAINO D, FRANCESCHI S, LA VECCHIA C et al, *Occupation and soft tissue sarcoma in northeastern Italy*, Cancer Causes Control. 1992;3:25-30
34. TERRACINI B, *Prevenzione dai rischi di cancerogenicità nell'ambiente di lavoro*, Med Lav 1998, 89 2:98-101
35. TOMATIS L, *Il cancro: cause frequenza controllo*. IARC, Ed. Garzanti 1991
36. TOMATIS L, KALDOR JM, BARTSCH H, *Experimental studies in the assessment of human risk in «Cancer epidemiology and Prevention*, Edit By Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr1996 New york, Oxford University Press
37. VINEIS P, TERRACINI B, CICCONE G et al, *Phenoxy Herbicides and soft tissuer sarcoma in female rice weeders: a population-based case c-referent study*, Scand J Work Environ Health 1987;13:9-17

38. WIKLUND K, DICH J, HOLM E, *Risk of malignant lymphoma in Swedish pesticide applicers*, Br J Cancer. 1987; 56: 505-508
39. WILKINS JR, KOUTRAS RA, *Paternal occupation and brain cancer in offspring a mortality based case-control study*, Am J Ind Med, 1988; 14:299-318
40. WOODS JS, POLISSAR L, SEVERSON R.K, et al, *Soft tissue sarcoma and-Hodgkin's lymphoma in relation to phenoxyherbicide and chlorinated phenol exposure in western Washington*, JNCI 1987; 78:899-910



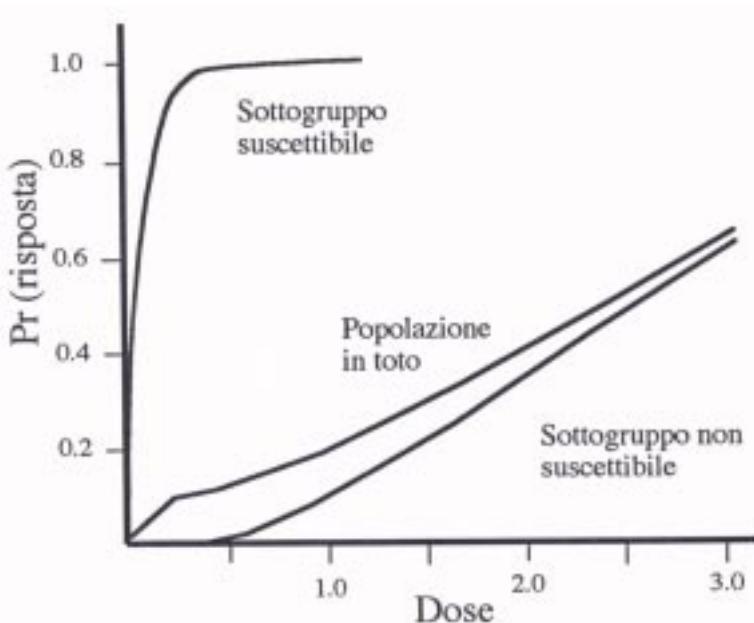
Ipersuscettibilità e radiocancerogenesi. Modelli di riferimento per screening e monitoraggio genetici

ENZO RIGHI, CARLO CATENA, DANIELA CONTI, GIORGIO TRENTA

Dallo “standard man” alla “genetic susceptibility to cancer”

La normativa di tutela protezionistica è stata basata per lungo tempo sul “lavoratore medio”. Pertanto, nella realtà operativa è rimasto pressoché irrisolto il problema della minoranza ipersuscettibile, soprattutto per quanto concerne la sua classificazione, la misura della sua estensione e l’attuazione di organici interventi di prevenzione (Fig. 1) (30). Questa situazione ha comportato di conseguenza un “rischio di maggior dose”, cioè il pericolo di un maggior effetto lesivo, a parità di esposizione, nei soggetti più sensibili.

Fig.1.



La stessa American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), organizzazione che si occupa negli Stati Uniti degli aspetti tecnici e amministrativi della salute negli ambienti di lavoro e di vita, nello stabilire annualmente i *Threshold Limit Values* o *TLV* chiarisce, per i contaminanti chimici in ambiente di lavoro, l'estensione dell'efficacia protezionistica di detti TLV (1).

In particolare, viene sottolineato che “(....) i TLV, valori limite di soglia, indicano, per ognuna delle sostanze elencate, le concentrazioni delle sostanze aerodisperse alle quali si ritiene che la maggior parte dei lavoratori possa rimanere esposta ripetutamente giorno dopo giorno senza effetti negativi per la salute. Tuttavia, a causa della notevole variabilità della sensibilità individuale, una piccola percentuale di lavoratori può accusare disagio in presenza di alcune sostanze le cui concentrazioni siano pari o inferiori ai TVL e, in una piccola percentuale di individui, si può osservare un effetto più marcato per l'aggravarsi di condizioni preesistenti o per l'insorgere di una malattia professionale (....).

Alcuni individui possono inoltre essere ipersusceptibili o sensibili in modo fuori dal comune a talune sostanze in conseguenza di fattori genetici, età, abitudini personali (fumo, alcool, altre droghe), cure mediche o esposizioni pregresse. Tali lavoratori possono risultare non adeguatamente protetti contro effetti avversi per la salute da parte di sostanze presenti a concentrazioni pari o inferiori ai TLV. Il medico del lavoro deve valutare il grado di protezione addizionale consigliabile per tali soggetti (....)” (1).

Per quanto riguarda in particolare l'ipersusceptibilità ai cancerogeni, va rilevato che gli effetti di tali agenti possono sommarsi ad una “fragilità” genetica predeterminata e provocare più facilmente, negli individui predisposti rispetto agli altri, mutazioni dei geni “controllori” della proliferazione cellulare in condizioni di esposizione similari per entità e durata (32, 33).

Nel campo della radioprotezione, per motivi di convenienza modellistico-matematica e di praticità applicativa, la tendenza storica è stata verso l'interpretazione standardizzata del destinatario dell'azione preventiva.

Il primo “Standard Man” nasce in occasione della “Chalk River Conference on Permissible Dose” svoltasi nel 1949.

Con la Pubblicazione ICRP n. 23 del 1974 il “Task Group of Committee 2 of the ICRP” perfeziona ulteriormente il “Reference Man for purposes of Radiation protection” (13).

In breve, costui è un tipico individuo della popolazione europea o americana, di età compresa tra i 20-30 anni, 70 kg di peso, 170 cm di altezza, residente in zone climatiche con temperature medie da 10° a 20° C; è caucasico e come habitat e costumi è un europeo dell'Ovest o un nordamericano. Vengono forniti anche dati relativi al peso, alle dimensioni,

alle caratteristiche fisiche e alla composizione dei tessuti biologici (p. es. sangue, tessuto adiposo, etc.). Sono riportati inoltre dati riguardanti i meccanismi di introduzione e di escrezione.

La stessa ICRP, con le sue Pubblicazioni n. 26 (1977), n. 41 (1984) e n. 60 (1991), ha elaborato e definito in maniera circostanziata la relazione dose effetto per i danni radioindotti deterministici (con le relative soglie) e per i danni stocastici (14, 15, 16). Per questi ultimi l'ICRP ha prescelto una relazione lineare senza soglia unica per tutti i tipi di tumore radioinducibile realizzando anche in questo caso un'ulteriore standardizzazione. Tale relazione, che è alla base del sistema di protezione radiologica (giustificazione, ottimizzazione, limiti di dose), è da circa un decennio oggetto di una robusta controversia tra Organismi scientifici internazionali (36, 38).

A seguito della “revisione dosimetrica” di Hiroshima e Nagasaki, con la Pubblicazione ICRP 60 (1991) sono stati ridefiniti i coefficienti nominali di probabilità per effetti stocastici (16). Attraverso questi coefficienti avviene, come è noto, la stima della probabilità, per dose efficace unitaria, di contrarre un tumore. Nell'occasione la standardizzazione, questa volta legata all'uso di fatto esclusivo dei dati sui sopravvissuti giapponesi alle esplosioni atomiche (gli *hibakusha*), viene parzialmente attenuata facendo riferimento ad una “popolazione tipica”. Infatti, per il trasferimento dei dati giapponesi alle realtà di esposizione quotidiana vengono utilizzate dall'ICRP ampie medie (ratei di mortalità per tumore) di 5 popolazioni diverse (Giappone moderno, Stati Uniti, Porto Rico, Regno Unito, Cina).

La Pubblicazione ICRP 60 (1991) precisa anche al paragrafo B.2.3 che “La gravità di un effetto derivante dal danno ai tessuti ed organi da parte di agenti nocivi dipende dal particolare tessuto, nonché dalla capacità di compensare e riparare il danno. Questa capacità dipende, a sua volta, dall'età al momento dell'esposizione, dallo stato di salute, dal sesso, dalle predisposizioni genetiche dell'individuo (variabilità di risposta tra i vari individui di una popolazione esposta a fattori ambientali nocivi, dei quali la radiazione è un esempio)” (16).

Al paragrafo B.86 l'ICRP 60 (1991) precisa ulteriormente che: “Attualmente non vi sono dati epidemiologici utili per identificare sottopopolazioni che abbiano una maggiore sensibilità all'induzione di tumori da radiazioni, anche se è noto che vi sono gruppi più sensibili. Pazienti con una malattia genetica chiamata atassia telangiectasia (A-T) sono più predisposte a sviluppare leucemie e sono molto sensibili all'effetto di radiazioni a basso LET. Studi a livello cellulare chiamano in causa una deficienza della riparazione del DNA. E' importante dire che anche qualora tutti i pazienti A-T fossero più predisposti a sviluppare leucemia delle persone sane, la bassissima frequenza di omozigotia per la mutazione A-T nella popolazione comporterebbe un contributo molto piccolo al rischio

totale della popolazione. Si è anche ipotizzato che la mutazione A-T nella forma eterozigote – molto più frequente – possa conferire una certa maggior suscettibilità nei confronti dei tumori spontanei, particolarmente quelli della mammella. Di conseguenza, gli eterozigoti A-T potrebbero, in linea di principio, costituire una piccola ma significativa sottopopolazione sensibile. Questa ipotesi non è stata però ancora provata.

Si potrebbe anche considerare che altri disordini genetici umani, come il retinoblastoma, in cui tumori specifici possono essere associati con una eterozigotia per i cosiddetti “geni soppressori di tumori”, siano associati con un maggior rischio di neoplasia. Al momento attuale, tuttavia, non si conosce la frequenza di tutte queste mutazioni e la loro rilevanza rispetto al fenomeno dell’induzione di tumori; questo impedisce ogni stima quantitativa dei tumori ad esse attribuibili nella popolazione umana (16).

In realtà, altri Organismi scientifici si erano già pronunciati al riguardo:

- dal BEIR III (1980): “I genotipi umani possono conferire un aumento della suscettibilità (o della resistenza) nei riguardi del danno al DNA e un aumento del rischio tumorale a seguito di esposizione ad agenti cancerogeni, comprese le radiazioni ionizzanti. Laddove sia possibile identificare sottopopolazioni manifestanti sostanzialmente un maggior rischio di cancerogenesi da radiazioni, il loro rischio richiederà una stima separata” (27).
- dall’UNSCEAR (1986): “Ci può essere una frazione non trascurabile della popolazione umana che è predisposta a sviluppare cancro e di conseguenza questa può essere molto più sensibile alle radiazioni e ad altri agenti cancerogeni rispetto alla restante popolazione” (43).
- dall’UNSCEAR (1988): “In considerazione della variabilità genetica tra gli individui di un gruppo e fra gruppi, è ragionevole presumere che il rischio di cancro può variare tra gli individui di sesso, età e stile di vita eguali quando siano esposti alla stessa quantità di radiazioni ionizzanti. In disordini recessivi, relativamente rari, è dimostrato che i fibroblasti presentano *in vitro* una riparazione difettosa di alcuni danni da radiazioni; ed è anche noto che questi individui sono a rischio più elevato per alcune patologie maligne, in particolare linfomi e leucemie. Il gene A-T [Ataxia Telangiectasia] è relativamente comune in Israele e si presume che alcuni bambini irradiati per tinea capitis potrebbero essere portatori di questo gene. L’andamento dei tumori tiroidei potrebbe anche riflettere questa condizione”(44).

Viene così specificatamente introdotto in radioprotezione il concetto di ipersuscettibilità su base genetica all’induzione del cancro, ma non vengono ancora prospettati specifici orientamenti di tutela al riguardo.

Del tutto recentemente l’ICRP ha aggiornato e approfondito lo specifico problema con la Pubblicazione n. 79 (1999) dal titolo: “Genetic Susceptibility to Cancer” (17). Nell’introduzione di questa Pubblicazione,

di notevole pregio scientifico, si legge che in questi ultimi anni, soprattutto in seguito allo sviluppo di tecniche di genetica molecolare, è stato possibile acquisire conoscenze fondamentali sulla cancerogenesi. Infatti, sono stati identificati, isolati e mappati in specifiche regioni del genoma umano i geni associati al cancro.

La genetica molecolare, unitamente a studi clinici ed epidemiologici mirati, ha portato alla caratterizzazione di un numero significativo di difetti ereditari associati alla predisposizione familiare ai tumori.

Come è noto, le attuali raccomandazioni in radioprotezione sono essenzialmente basate sulla stima del rischio di eccesso di cancro per l'esposizione di popolazioni nel loro insieme (ICRP 1991).

Poiché tali popolazioni possono essere geneticamente eterogenee, è giustificata la preoccupazione che, pur considerando tutti gli altri fattori esogeni, il rischio da eccesso di cancro per unità di dose di radiazioni possa essere non uniforme. Futuri adeguamenti su questi aspetti della radioprotezione potenzialmente importanti potranno derivare da specifici studi epidemiologici, da ricerche sperimentali, da osservazioni cliniche mirate, dallo sviluppo di appropriati modelli genetici.

Nel richiamare le evidenze sull'associazione tra radiosensibilità tumorogenica e predisposizione ereditaria al cancro, la stessa Pubblicazione ICRP sottolinea i seguenti aspetti (17):

- a) la conoscenza dei meccanismi fondamentali del riparo del DNA, della mutagenesi e della carcinogenesi sta ad indicare che, nella maggior parte dei casi, la predisposizione al cancro per difetti dei geni oncosoppressori e dei geni del riparo del DNA è associata ad un aumento del rischio oncologico da radiazioni;
- b) studi sperimentali con modelli genetici animali pongono in evidenza un sostanziale aumento del rischio di cancro dopo una irradiazione;
- c) osservazioni post-radioterapiche in pazienti con difetti ereditari dei geni oncosoppressori (retinoblastoma (tab. 1) (11), sindrome del carcinoma a cellule basali nevoide (19), sindrome di Li-Fraumeni (5), neurofibromatosi (17)) dimostrano un sostanziale aumento del rischio assoluto di cancro dopo irradiazione;
- d) recenti studi epidemiologici e molecolari tendono ad attenuare, ma non ad escludere, l'importanza dell'associazione tra Atassia-Telangiectasia eterozigote ed eccesso di cancro della mammella (17);
- e) i dati animali e umani sinora acquisiti consentono di stimare in via provvisoria (*ad interim*) fino a circa 100 volte l'aumento del rischio di cancro da radiazioni nelle condizioni di predisposizione ereditaria (familiare) alla malattia oncologica. Tuttavia, l'ICRP, ai fini del "calcolo esplicativo" dell'impatto radiologico, stabilisce preliminary un valore unico di "miglior stima" ("best estimate") dell'aumento del rischio pari a 10 volte nei casi di ipersuscettibilità.

Tab. 1. Mortalità per altri tumori in pazienti affetti da retinoblastoma in funzione della lateralità (bilaterale e monolaterale) e del trattamento (irradiato e non irradiato)

Cause di morte	Decessi osservati (O), attesi (E da expected) e rapporto O / E							
	Bilaterale				Monolaterale			
	Irradiati (N=835)	N on irradiati (N=84)	Irradiati (N=130)	N on irradiati (N=554)				
O	E	O/E	O	E	O/E	O	E	O/E
Tumori maligni diversi da Rb	79	61†	5	0.2	22†	2	0.4	5
Osse	34	<0.1	620†	2	<0.1	270†	0	<0.1
Tessuto connettivo	15	<0.1	880†	0	<0.1	0	0	<0.1
Melanoma cutaneo	7	<0.1	180†	1	<0.1	120†	0	<0.1
Cervello	8	0.2	45†	0	<0.1	0	0	<0.1
Altri cancri	15	1.0	15†	2	0.2	11†	2	0.4
Tumori benigni	6	<0.1	100†	0	<0.1	0	0	<0.1
Tutti i tumori diversi da Rb	85	1.3	63†	5	0.2	22†	2	0.4
Eccesso di rischio per 1000 anni-persona		5,8			2,5		0,8	

(da Eng et al, 1993) (11).

I decessi sono quelli avvenuti negli Stati Uniti dopo il 1924: Rb=retinoblastoma. † p<0.05.

La Sindrome del Carcinoma Basocellulare Nevoide [Basal Cell Nevus Syndrome (BCNS) o Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome (NBCCS) ovvero sindrome di Gorlin] (19) è legata ad una mutazione ereditaria o sporadica del gene umano omologo del gene patched (ptc) della Drosofila, antagonista del gene hedgehog (riccio): il gene umano PTC codifica per la proteina "rattoppata" che è cruciale per un corretto sviluppo embrionario e per la oncosoppressione. I geni ptc e hedgehog appartengono al gruppo dei geni della segmentazione, una sottoclasse dei geni della polarità segmentale. Questi geni, insieme ai geni omeotici, sono oggetto di studio sia nell'ambito della biologia molecolare dello sviluppo, sia per il loro coinvolgimento sempre più evidente nei processi di cancerogenesi (6, 7).

La forma ereditaria di detta sindrome è caratterizzata da alterazioni cranio-facciali e costali, polidattilia, sindattilia, spina bifida, fibroma delle ovaie e del cuore, cisti della cute, della mascella e del mesentere, medulloblastoma e meningioma, carcinomi multipli a cellule basali. I pazienti affetti da questa sindrome sono estremamente sensibili agli effetti cancerogeni delle radiazioni ionizzanti. In corrispondenza delle regioni cutanee interessate dalla radioterapia si sviluppano in notevole quantità basaliomi pigmentati multipli (>1000). Il tempo di latenza è molto più breve rispetto a quello dei basaliomi "spontanei" nella NBCCS (in alcuni casi la latenza è stata di 6 mesi). In pazienti esenti da questo difetto ereditario ("genodermatosi") il periodo di latenza del basalioma radioindotto è intorno ai 20 anni (17, 19).

La *Sindrome di Li-Fraumeni* è legata alla mutazione del gene oncosoppressore p53 trasmessa per via ereditaria. La mutazione sembra agire attraverso la “dominanza negativa”:

- a) perdita della funzione soppressiva sulla crescita cellulare dell’allele mutante;
- b) acquisizione della capacità di interferire attivamente sulla funzione dell’allele integro compromettendola.

La sindrome è caratterizzata dall’aumento tra i membri della stessa famiglia di cancro della mammella, di sarcoma dei tessuti molli, di leucemia, di osteosarcoma, di tumori cerebrali, di carcinoma adrenocorticale. L’insorgenza è entro i 45 anni. E’ stata osservata una suscettibilità alla cancerogenesi da radiazioni (5, 17).

L’*Atassia-Telangiectasia (A-T)* è una malattia ereditaria autosomica recessiva caratterizzata da progressiva degenerazione cerebellare, telangiectasie oculocutanee, invecchiamento precoce, immunodeficienza, fragilità cromosomica, predisposizione a sviluppare tumori (leucemie e linfomi), elevata radiosensibilità.

Studi epidemiologici indicano nella condizione eterozigote una maggiore incidenza del cancro della mammella femminile.

A causa dell’associazione tra mutazione A-T e radiosensibilità, l’esecuzione di mammografie routinarie nelle pazienti eterozigote pone dilemmi protezionistici di non facile soluzione (28,40).

Screening e monitoraggio genetici

Ai fini dell’identificazione delle condizioni di predisposizione ereditaria alle malattie oncologiche di maggiore interesse in radioprotezione sono proponibili anche in questo campo le classiche modalità di intervento, e precisamente (31):

- 1) *screening genetico* (one time test) finalizzato all’identificazione di soggetti portatori di trait o anomalie genetiche:
 - suscettibili di effetti patologici per esposizione alle radiazioni ionizzanti;
 - non suscettibili.
 - 2) *monitoraggio genetico* finalizzato al rilevamento di modificazioni radioindotte (mutazioni molecolari e danni cromosomici).
- Richiamate le due metodologie fondamentali, appare indispensabile per le scelte successive prendere atto della scala di priorità nella radioinduzione dei tumori (tab. 2) (16, 44).

Tab. 2. Scala di priorità nella radioinduzione dei tumori

UNSC EAR (1988)		ICRP 60 (1991)
Modello additivo	Modello moltiplicativo	
1. Midollo osseo	Polmone	Stomaco
2. Stomaco	stomaco	Colon, polmone
3. Polmone	Midollo osseo	---
4. Mammella	Colon	Midollo osseo
5. Colon	Mammella	Esofago, vescica
6. Ovaio	Vescica	---
7. Vescica	---	Esofago, mammella
8. Esofago	Ovaio	Fegato
9. Mieloma	Mieloma	Tiroide
10. Altri	Altri	altri

Sulla base della scala di radioinduzione tumorale e in considerazione delle conoscenze sinora acquisite sui geni responsabili di malattie tumorali ereditarie, appare proponibile il seguente screening genetico su base biomolecolare (2, 18, 29, 46):

Gene	Malattia
APC (adenomatosis polyposis coli)	FAP (Familial Adenomatous Polyposis)
hMSH2, hMLH1 hPMS1, hPMS2 (Geni del "DNA repair")	HNPCC (Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer) o Sindrome di Lynch
Rb1	Retinoblastoma e Osteosarcoma

BRCA1	Carcinoma familiare della mammella e dell'ovario
BRCA2	Carcinoma familiare della mammella
p53	Sindrome di Li-Fraumeni
ATM	Atassiatelangiectasia connigente AT etenigote > radiosensibilità > carcinoma della mammella (mammografia?)
EHTT (fragile histidine triad)	Tumori polmonari e gastrintestinali (esofago, stomaco, colon)

La Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (HNPCC) (46) è sostenuta dalla mutazione dei geni “DNA repair” hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2. E’ denominata anche Sindrome di Lynch in onore di Henry T. Lynch della Chreighton University di Omaha. Tale sindrome può essere distinta in:

- Sito-Specifico di Tipo I: interessava solo il colon
- di Tipo II: interessamento prevalente del colon, ma con possibilità di sviluppo anche di carcinoma dell’utero (12-18%), delle ovaie (4-8%), del tratto epatobiliare, del pancreas, del tratto gastrointestinale sup., delle vie urinarie.
- Sindrome di Muir-Torre (variante di HNPCC): tumori benigni o maligni delle ghiandole sebacee

Un criterio di alta probabilità di mutazioni in un membro di una famiglia affetta da HNPCC può essere correlato alla presenza di un carcinoma colorettale in tre soggetti, uno dei quali parente di primo grado degli altri due, con due generazioni colpite e uno dei casi diagnosticato prima dei 50 anni.

I test di biologia molecolare in precedenza proposti per un eventuale screening in radioprotezione possono essere opportunamente valutati, ai fini della loro fattibilità, attraverso i criteri indicati nel documento: "Statement of the American Society of Clinical Oncology (ASCO): Genetic Testing for Cancer Susceptibility" adottato nel febbraio 1996 (2).

Nello "Statement" dell'ASCO i vari test genetici sono classificati nel modo seguente:

Gruppo 1

Test per famiglie con sindromi ereditarie ben definite per le quali il risultato, negativo o positivo, sarà in grado di cambiare le cure mediche e per le quali il test genetico può essere considerato parte del trattamento standard delle famiglie interessate.

Sindrome	Gene esaminato
Poliposi adenomatosa familiare	APC*
Neoplasia multipla endocrina 2a, 2b	RET*
Retinoblastoma	RB1
Sindrome di Von Hippel-Lindau	VHL

Gruppo 2

Test per sindromi ereditarie con alta probabilità di legame con geni noti di suscettibilità per tumori e per le quali il beneficio medico derivante dall'identificazione di un eterozigote (portatore) è presunto, ma non certo. Il valore clinico potenziale e l'affidabilità del test sono basati su dati sperimentali.

Sindrome	Gene esaminato
Cancro del colon ereditario non poliposico	MSH2*, MLH1* PMS1, PMS2
Sindrome ereditaria mammella ovario	BRCA1*- BRCA2**
Sindrome di Li-Fraumeni	p53*

Gruppo 3

Individui senza storia familiare di cancro, nei quali il significato della scoperta di una mutazione ereditaria non è chiaro, oppure sindromi ereditarie in cui sono state identificate mutazioni soltanto in un basso numero di famiglie, o in cui il beneficio medico derivato dall'identificazione di un portatore eterozigote è da dimostrare.

Sindrome	Gene esaminato
Melanoma e sindromi associate	p16*, CDK4
Atassia telangiectasia	ATM

*Il test genetico è disponibile sul mercato e usa metodi diversi per i quali sensibilità e specificità possono non essere note. La disponibilità commerciale non assicura che il test sia indicato per l'applicazione clinica routinaria.

**Il rischio basato sulla mutazione di BRCA2 è attualmente prospettato su dati sperimentali. L'identificazione dello spettro di mutazioni è in corso, e i presunti benefici della consulenza genetica basata sul test del BRCA2 non sono completamente definiti.

Dalla stessa ASCO vengono inoltre forniti elementi di base per il consenso informato che possono essere utilmente riversati, almeno per opportune riflessioni, nella medicina del lavoro.

- Tali elementi di base sono stati suddivisi nel modo seguente (2):
- informazioni sullo specifico test da effettuare, cioè se una mutazione può essere rilevata in un gene di suscettibilità ad uno specifico tumore;
 - implicazioni di un risultato positivo o negativo, comprese le più recenti informazioni sul tipo e sull'entità del rischio sanitario associato alla positività del test, come pure i rischi che possono rimanere anche dopo un test negativo;
 - possibilità che il test non dia le informazioni volute;
 - opzioni per una stima del rischio senza il test genetico;
 - rischio di trasmettere le mutazioni ai figli;
 - accuratezza tecnica dei test;
 - costi dell'esame e della consulenza genetica;
 - rischi di stress psicologico;
 - rischi assicurativi o di discriminazione sul lavoro;
 - confidenzialità degli argomenti trattati;
 - opzioni e limitazioni dei controlli medici dopo il test.

I vari punti elencati esprimono eloquentemente le dimensioni del problema.

Per rilevare preventivamente condizioni di fragilità cromosomica appare proponibile il seguente screening su base citogenetica (8, 35):

Micronuclei	(+2Gy e I3AB*)	Challenge assay
Dicentrici	(+2Gy)	
Cromosomi prematuramente condensati e Traslocazioni	(+2Gy)	

[*I3AB: Indice di effetto della 3 aminobenzamide (inibitore della riparazione del DNA)].

Per ulteriori approfondimenti su questi indicatori citogenetici si rimanda alla voce bibliografica (39) relativa ad un lavoro monografico sull'argomento. Per completezza, va anche precisato che il *challenge assay* è un “test di provocazione” che ha come scopo la slatentizzazione o l'affioramento mediante amplificazione di un difetto della riparazione del DNA (congenito o acquisito) attraverso uno stress clastogeno supplementare (radiazioni g, raggi X, UV, endonucleasi, 2-acetilaminofluorene) (3, 4).

Va aggiunto che gli stessi indicatori di effetto clastogeno (micronuclei, dicentrici, traslocazioni, cromosomi precocemente condensati) possono essere validamente utilizzati anche nel monitoraggio citogenetico (34, 41).

La disponibilità in radioprotezione di curve di calibrazione riguardanti indicatori citogenetici di clastogenicità (in particolare i micronuclei) consente di ipotizzare stime di effetto su base comparativa. Laddove un agente clastogeno diverso dalle radiazioni ionizzanti abbia prodotto “in vivo” (ed anche “in vitro”) eventi citogenetici di opportuna numerosità, questi possono essere utilizzati per una “lettura di dose” sulla curva di calibrazione costruita su eventi analoghi ottenuti per radioinduzione. I presupposti biologici rendono razionalmente credibile una stima dell’effetto sulla base di una equivalenza: *Radiation Dose Equivalent (RDE)* o *Radiation Biodosimetric Equivalent (RBDE)*. In via esemplificativa si può osservare come una frequenza di micronuclei pari a 0,1 (MN per cellula binucleata) vada a corrispondere, in termini RDE (o RBDE), a 400 mGy di radiazioni di basso LET. Le inferenze relative potrebbero orientare, anche se preliminarmente, sulla capacità lesiva a livello genomico di agenti non radiologici ed aprire quindi ad approfondimenti diagnostici più mirati.

Il nostro gruppo di ricerca DOSIME ha avviato un programma di studio allo scopo di acquisire dati su base sperimentale e per strutturare modellistiche utili per un’eventuale estrapolazione della metodologia

“Probability of Causation” utilizzata in radioprotezione ad esposizioni di altra natura (39).

Sia nello screening che nel monitoraggio citogenetico va tenuta in debito conto la Fluorescence In Situ Hybridization (FISH), soprattutto se integrata con sonde centromeriche per una migliore identificazione di dicentrici e traslocazioni (8). Non poche aspettative al riguardo sono legate alla recente introduzione dello Spectral Karyotyping o SKY (41) che consente di illuminare totalmente e contemporaneamente tutto il genoma (22 autosomi + 2 cromosomi sessuali). Si supererebbe, in tal modo, uno dei limiti del metodo FISH rappresentato dalla parziale osservazione del genoma (con un massimo di 4 cromosomi). Analogamente, può essere di grande utilità l’introduzione del Comparative Genomic Hybridization o CGH, che permette una contestuale analisi citogenetica comparativa tra genomi (34).

Per il monitoraggio genetico su base mutazionale sono proponibili i seguenti end-point (10, 25, 26, 42):

- HPRT (Hypoxantine phosphoribosyltransferase);
- HLA-A (Human leucocyte antigen A);
- b Globina;
- Glicoforina A (GPA);
- p53 (nei fumatori mutazioni con transversione G T nei codoni 157, 248, 273);
- Microsatelliti: cellule sospette (tumorali) vs cellule normali (linfociti);
- Telomerasi (TRAP: Telomeric Repeat Amplification Protocol).

La biologia molecolare offre ulteriori possibilità diagnostiche ai fini dello screening e del monitoraggio genetico su base mutazionale.

Com’è noto, le cellule del sistema immunitario (linfociti) ricorrono alla ricombinazione di segmenti genici per creare i recettori necessari per riconoscere e aggredire i diversissimi agenti patogeni (antigeni) a cui l’organismo può essere esposto (immunità adattativa). Pertanto, vengono messi in atto processi di riarrangiamento del DNA fra i diversi segmenti Variabili (V), Diversità (D) e Unione (J) dei loci dei recettori per gli antigeni durante gli stadi maturativi più precoci dei linfociti B e T (20, 21). [L’esempio esplicativo più comune al riguardo è quello delle ricombinazioni possibili nelle targhe automobilistiche]. A livello linfocitario queste ricombinazioni avvengono più frequentemente in corrispondenza di un singolo locus (riarrangiamenti intralocus), ma possono realizzarsi anche tra due loci differenti (trans-riarrangiamenti interlocus). Particolarmente interessanti appaiono le ricerche di biologia molecolare sulle ricombinazioni riguardanti loci che codificano per i recettori delle cellule T (TCR), soprattutto ai fini della misura dell’instabilità genomica e della valutazione del rischio di

neoplasie linfoidi maligne. Tra queste sono risultate molto significative le ricombinazioni interlocus V-J tra il recettore g e il recettore b delle cellule T (ibridi TCR Vg-Jb) (20, 21, 23).

Tali ricombinazioni interlocus V-J sono presenti in bassa frequenza nei soggetti normali. Per contro, nell'Atassia-Telangiectasia (A-T)omozigote ricombinazioni interlocus V-J sono osservabili in modo permanente nei linfociti circolanti con frequenza da 10 a 100 volte superiore a quella normale. L'incremento delle ricombinazioni corrisponde (coincidenza?) all'incremento del rischio di neoplasie linfoidi maligne caratteristico di questi pazienti (21).

Un aumento della frequenza delle ricombinazioni è stata osservata anche in pazienti non A-T, affetti da linfoma non Hodgkin (20).

In pazienti affetti da linfoma di Hodgkin l'aumento delle ricombinazioni interlocus V-J appare correlato direttamente e temporaneamente ai cicli di chemioterapia (rischio di secondo tumore: 30,7% per la leucemia; 20,6% per il linfoma non Hodgkin) (20).

Agricoltori del sud Minnesota e del nord Iowa hanno presentato un aumento da 15 a 30 volte delle ricombinazioni interlocus V-J. Tale aumento era proporzionale all'entità dell'esposizione a pesticidi (fosfina, malathion, acido diclorofenossiacetico, cloropicrina, captan) ed aveva un andamento transitorio (stagionale). Per questi lavoratori il rischio di ammalarsi di leucemie e linfomi è aumentato da 3 a 7 volte (22).

Per quanto riguarda eventuali ricerche nel settore della Radiopatologia e della Radioprotezione possono essere indicate le seguenti linee di studio (24):

- a) misura dell'instabilità genomica indotta dalle radiazioni ionizzanti;
- b) ricombinazioni V(D)J come biomarker dell'esposizione alle radiazioni ionizzanti;
- c) valutazione del rischio di cancerogenesi.

Test genetici e anamnesi

Il documento ASCO in precedenza richiamato (2) è dunque polarizzato sui test genetici da adottare nelle condizioni di familiarità presenti in alcune malattie neoplastiche. Questa familiarità non dovrebbe comunque sfuggire (in medicina del lavoro, come in altri settori di interesse) in occasione di un'indagine non strumentale e molto semplice, ma anche molto significativa: l'intervista al lavoratore che il medico (competente o autorizzato) effettua (o dovrebbe effettuare) in maniera doverosamente esauriente in occasione della visita medica preventiva e delle visite periodiche (anamnesi familiare e personale).

Salvo reticenza o disinformazione da parte del lavoratore, il riconoscimento della familiarità di alcune patologie può portare facilmente ad individuare condizioni di predisposizione ereditaria, senza fare ricorso agli appositi test genetici, laddove disponibili.

Lo stesso vale d'altronde per i più comuni esami diagnostici effettuati in medicina del lavoro (come nel caso dell'esame ematologico nella diagnosi di microcitemia). E' pertanto possibile giungere, attraverso il comune iter sanitario e senza specifici consensi, a conclusioni certe o comunque molto significative sulla predisposizione ereditaria del soggetto esaminato.

Il documento di coordinamento delle Regioni e delle Province Autonome, a proposito di sorveglianza medica dei lavoratori esposti a cancerogeni, sottolinea molto opportunamente (9):

- 1) il controllo sanitario, completo di indagine anamnestica accurata e di esame clinico, particolarmente mirato sugli organi bersaglio, se noti, del cancerogeno cui il lavoratore è esposto, va effettuato almeno una volta all'anno;
- 2) la visita medica potrà, se ritenuto necessario, essere integrata da accertamenti complementari;
- 3) in occasione di tale controllo sarà rinnovata ai lavoratori l'informazione sul significato e sui limiti della sorveglianza sanitaria stessa, sui fattori favorenti l'instaurarsi della malattia, sul riconoscimento precoce dei sintomi ad essa riferibili, sul corretto uso dei mezzi di protezione personale, sulle corrette procedure di lavoro, etc.

Quindi indagine anamnestica accurata (compresa quella familiare) e informazione sui fattori favorenti l'instaurarsi della malattia (e tra questi non può essere omessa l'informazione sull'eventuale predisposizione ereditaria).

Jeffrey N. Weitzel, docente presso la Tufts University School of Medicine, Boston e direttore della Familial Cancer Clinic del New England Medical Center, Boston, in un recente lavoro sulla consulenza genetica per il rischio di carcinomi familiari (46), nel sottolineare il crescente interesse del pubblico per lo screening genetico, precisa che sulla base degli indizi derivanti dall'analisi dell'albero genealogico, è possibile oggi selezionare i pazienti da sottoporre ad una valutazione genetica approfondita. Weitzel sostiene che, malgrado l'attuale limitata disponibilità di test genetici e la scarsità di strategie preventive di comprovata efficacia, i pazienti possono trarre beneficio dagli interventi di valutazione del rischio, di controllo, di prevenzione e di consulenza genetica già oggi esistenti.

Nello stesso lavoro vengono indicate le caratteristiche principali dei tumori ereditari (Tab. 3). Tali dati appaiono peraltro adatti per una informazione di base rivolta al grande pubblico e a particolari categorie di persone (lavoratori esposti ad agenti cancerogeni).

*Tab. 3. Caratteristiche principali del carcinoma ereditario**

- Insorgenza di carcinomi 15-20 anni prima della media.
- Comparsa di carcinomi in diversi membri della stessa famiglia.
- Comparsa di più di un tipo di carcinoma in un parente stretto.
- Comparsa bilaterale di carcinomi interessanti organi pari e simmetrici (es.: la mammella).
- Comparsa di carcinomi in soggetti appartenenti al sesso che viene meno frequentemente interessato da quella neoplasia (es.: il carcinoma della mammella nel sesso maschile).
- Comparsa di carcinomi multipli in diverse generazioni di una famiglia.
- Comparsa nella stessa famiglia di più casi di carcinomi rari.

*La presenza di uno qualsiasi di questi fattori è una indicazione per l'esecuzione di uno screening genetico.

Fonti etiche e normative per scelte applicative

Alcuni principi fondamentali e le relative raccomandazioni sull'impiego dei test genetici mirati alla identificazione di potenziali soggetti ad alto rischio di cancro (oncologia predittiva) sono contenuti nelle linee guida della Commissione Oncologica Nazionale pubblicate sul Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 137 del 1° giugno 1996 – Serie generale (*Ministero della Sanità: Linee-guida elaborate dalla Commissione Oncologica Nazionale, in applicazione di quanto previsto dal Piano sanitario nazionale per il triennio 1994-1996, relativo all'azione programmata “Prevenzione e cura delle malattie oncologiche”, concernenti l’organizzazione della prevenzione e dell’assistenza in oncologia*).

Le linee guida della Commissione Oncologica Nazionale comprendono un capitolo, di particolare importanza, dedicato alla “*Diagnostica molecolare delle neoplasie a carattere ereditario*”.

(...) Una frazione significativa di tumori maligni umani è legata a trasmissione ereditaria. I progressi della biologia molecolare e il miglioramento delle conoscenze del genoma umano hanno consentito l'identificazione di geni responsabili di alcune importanti forme di predisposizione ereditaria di carcinoma colorettale, della mammella e dell'ovaio, di melanoma, di carcinoma midollare della tiroide, ecc.

Le tecnologie attualmente disponibili rendono teoricamente possibile la determinazione genetica del rischio per queste neoplasie, mediante la ricerca di mutazioni dei geni responsabili. Tale ricerca può essere effettuata sul DNA ottenuto da piccole quantità di sangue. In famiglie con forme di

tumore ereditario, questa indagine consente di concentrare molto precocemente l'attenzione clinica sui soggetti che presentano la mutazione responsabile del rischio di tumore, mettendo in atto specifiche forme di prevenzione e liberando al tempo stesso i soggetti negativi e la loro progenie dalla necessità di controlli clinici periodici e dall'ansia causata dal rischio di malattia. D'altra parte, per i soggetti positivi, il riscontro di mutazioni può giustificare la messa in atto di specifiche strategie volte alla prevenzione o alla diagnosi e terapia precoce della malattia neoplastica.

In base alle attuali conoscenze, appare verosimile che l'impatto della determinazione genetica di rischio si verificherà innanzitutto per due importanti forme di tumore ereditario del colon, la poliposi adenomatosa familiare e la HNPCC (*Heredity Non Polyposis Colorectal Cancer*) e, più in prospettiva, per almeno una forma di predisposizione ereditaria al cancro della mammella e dell'ovaio (...)".

Di particolare rilevanza è il riferimento alla "liberazione" dei "soggetti negativi" e della loro progenie.

E' importante distinguere tra i casi di tumore su base ereditaria ed alcuni casi che vengono a concentrarsi in qualche modo in storie familiari di cancro.

L'osservazione di più casi di tumore nell'ambito della stessa famiglia può essere correlata, in alternativa ad una base ereditaria, all'esistenza delle stesse abitudini di vita e delle medesime situazioni ambientali.

Tuttavia, questa distinzione risulta spesso molto difficile e talvolta impossibile.

Sta di fatto però che i fattori ambientali sono fortemente influenzati nella loro azione da molti fattori costituzionali: genotipo, età, razza, sesso, sistema immunitario, malattie preesistenti, tipo di nutrizione.

Hattis ha calcolato che la variabilità nell'attività metabolica, detossificante e riparativa del DNA, nel 95% della popolazione statunitense può variare da 85 a 500 volte. Pertanto, l'erronea assunzione della *omogeneità biologica* può portare ad una seria sottostima del rischio per l'intera popolazione e in particolare per i sottogruppi più suscettibili (12).

Di conseguenza, aggiunge Hattis, le normative di sanità pubblica possono non essere adeguatamente protettive o possono creare o far perdurare situazioni in cui gli individui più vulnerabili sono sottoposti a rischi per loro sproporzionati.

La Pontificia Accademia per la Vita, a conclusione della quarta assemblea plenaria tenutasi dal 23 al 25 febbraio 1998, ha emanato il 3 marzo dello stesso anno un ampio comunicato, in cui viene precisato, tra l'altro, che la clonazione "è un grave attentato" alla dignità umana, mentre la genetica non è necessariamente un fatto negativo: essa può essere utile all'uomo, se non viene usata per forme di discriminazione. Le conoscenze nel campo della genetica, sostiene il documento, sono positive per la possibilità di

“servire per il bene della persona, in ordine alla prevenzione, alla diagnosi e anche alla terapia di malattie a base genetica”, ma essa è “moralmente inaccettabile” se ha lo scopo di “discriminare quanti siano portatori di geni patogeni o di suscettibilità allo sviluppo di determinate malattie”, in quanto “contraria alla inalienabile dignità e uguaglianza di tutti gli esseri umani e alla giustizia sociale” (dall’Osservatore Romano del 4 marzo 1998).

Nelle linee guida per l’applicazione del D.Lgs. 626/1994 del Coordinamento delle Regioni e delle Province Autonome, nel capitolo dedicato alla “ipersuscettibilità” viene puntualizzato in modo circostanziato che eventuali proposte di screening per identificare quelle categorie di lavoratori per i quali l’esposizione a taluni agenti cancerogeni presenta rischi particolarmente elevati” (articolo 64, comma j) vanno considerate con estrema cautela, sia che si alluda a una ipersuscettibilità acquisita (ad es. i fumatori), sia che si alluda a una ipersuscettibilità genetica, spesso ignota al portatore.

Di volta in volta è necessario stimare la misura in cui il rischio è più elevato per gli ipersuscettibili. Nel caso di ipersuscettibilità legata a polimorfismi metabolici, il polimorfismo non è un fattore di rischio come tale, ma agisce solo in presenza del cancerogeno: va da sé che il numero di tumori prevenibili eliminando l’esposizione sarà comunque superiore a quelli prevenibili selezionando e allontanando i soggetti “più suscettibili”.

Nel rispetto del principio che l’esposizione a cancerogeni deve comunque essere tenuta al più basso livello possibile, è ragionevole identificare alcune situazioni (verosimilmente poche) in cui particolari condizioni patologiche individuali sconsigliano comunque una esposizione a quantitativi ancorché minimi di cancerogeni nell’ambiente di lavoro” (9).

In effetti, la normativa vigente configura con indicazioni ormai perentorie la chiara esigenza di una personalizzazione del rischio (37):

- D.Lgs. n. 277/1991, art. 15, comma 2: “...sensibilità individuale del lavoratore al piombo”. Art. 53: sanzione penale.
- All.2. controindicazioni-alterazioni congenite: talassemia; insufficienze G-6-PD;
- D.Lgs. n. 626/1994, art. 69 (agenti cancerogeni) “...misure preventive e protettive per singoli lavoratori ...”, art. 86 (agenti biologici)“...lavoratori per i quali, anche per motivi sanitari individuali, si richiedono misure speciali di protezione ...”;
- D.Lgs. n. 230/1995, art. 89 (radiazioni ionizzanti) “ ...analisi dei rischi individuali ...stato di salute del lavoratore”.

Da questa impostazione imprescindibile discende la fase successiva altrettanto importante di personalizzazione della tutela, di cui sono componenti essenziali:

- a) l' informazione e il consenso;
- b) l' idoneità al lavoro;
- c) il ricorso avverso il giudizio di idoneità medica;
- d) il segreto professionale;
- e) la privacy sui posti di lavoro.

Un ulteriore fattore certamente importante, anche se di difficile apprezzamento, è rappresentato dal confronto tra rischio reale e rischio percepito (45).

Alcuni elementi di contraddizione emergono dalla Risoluzione Rothley approvata all'unanimità il 24/07/1987 dalla “Commissione giuridica e per i Diritti dei Cittadini” del Parlamento Europeo. La risoluzione riprende in modo integrale il documento di lavoro proposto dall’On. Willy Rothley su “I problemi etici e giuridici della manipolazione genetica”.

Sulla base di questo rapporto, il Parlamento Europeo ha approvato (6 marzo 1989) la “Risoluzione (doc. A 2-327/88) sui problemi etici e giuridici della manipolazione genetica”. In particolare, il Parlamento Europeo in merito all’analisi genomica sui lavoratori:

- “13. rileva che la selezione volta a escludere i lavoratori soggettivamente meno resistenti non può rappresentare in nessun caso un’alternativa al risanamento dell’ambiente sul luogo di lavoro;
- 14. chiede di vietare in forma giuridicamente vincolante la selezione dei lavoratori sulla base di criteri geneticici;
- 15. chiede di vietare in via di principio le analisi genetiche per le visite mediche in serie;
- 16. chiede che gli esami genetici sui lavoratori, nell’ambito della medicina del lavoro, non siano effettuati prima della loro assunzione e possano essere eseguiti da un medico scelto dall’interessato ma non da un medico aziendale, solo su base volontaria e in relazione allo stato di salute del momento nonché agli eventuali rischi connessi all’impiego in un determinato posto di lavoro; i risultati possono essere comunicati solo agli interessati e un’eventuale trasmissione è a loro esclusiva discrezione; eventuali violazioni delle restrizioni previste per il diritto di ottenere informazioni vengono punite con sanzioni penali;
- 17. ribadisce il diritto dei lavoratori interessati a essere informati esaustivamente e consultati sulle analisi proposte e sul significato degli eventuali risultati prima che si proceda a tali esami e a rifiutare di essere sottoposti ad analisi genetiche in qualsiasi momento, senza indicazione dei motivi e senza che ciò possa comportare conseguenze positive o negative;
- 18. chiede che i dati genetici relativi ai lavoratori non possano essere registrati e che siano protetti dall’abuso da parte di terzi mediante norme specifiche”.

La risoluzione europea non è certamente di facile lettura e di immediata intelligenza.

Comunque, lo scenario che viene ad aprirsi può essere descritto brevemente nel modo seguente:

- il lavoratore deve essere informato preventivamente e senza impegno alcuno, in merito agli esami genetici secondo i criteri stabiliti al punto 17) della risoluzione;
- il lavoratore, informato “esaustivamente”, può decidere autonomamente di non far nulla, ancorché consapevole dell’esistenza del problema (della predisposizione ereditaria);
- il lavoratore, in alternativa, decide invece di sottoporsi agli esami genetici, ma non deve rivolgersi ad un “medico aziendale”;
- il lavoratore sceglie un medico o una istituzione sanitaria in grado di effettuare gli esami genetici;
- il lavoratore risulta “sano” dal punto di vista genetico e quindi può concludere qui l’iter diagnostico (forse può comunicare, se crede, questo risultato favorevole al “medico aziendale”);
- il lavoratore non risulta “sano” dal punto di vista genetico e questo dato è importante in relazione “agli eventuali rischi connessi all’impiego in un determinato posto di lavoro”;
- il lavoratore “non sano” non informa il “medico aziendale” per timore di non essere assunto o di perdere il posto di lavoro, o comunque di essere in qualche modo discriminato, ma in tal modo rimane scoperto sul piano protezionistico;
- il lavoratore “non sano” trasmette invece il dato genetico al “medico aziendale” responsabile della valutazione della compatibilità biologica del lavoratore stesso con lo specifico posto di lavoro e in tal caso nascono ovviamente delicati problemi di idoneità all’attività lavorativa.

Va anche rilevata al riguardo l’asimmetria del rapporto “medico-paziente” che viene ad instaurarsi per l’ampia discrezionalità riconosciuta al lavoratore, con ciò ponendo in essere rilevanti risvolti etici, sociali e legali.

La personalizzazione della tutela è un percorso ormai obbligatorio, ma comunque tutto in salita e irta di difficoltà. Tale constatazione è particolarmente vera quando si tratta di affrontare problemi di grande complessità e di particolare delicatezza, qual è appunto quello della predisposizione ereditaria alle malattie e del suo confronto con il rischio lavorativo per stime di compatibilità. In verità, il Codice di Deontologia medica (Consiglio Nazionale della FNOMCeO del 24-25 giugno 1995) all’art. 42 precisa, tra l’altro, che “(...) Non è consentito procedere a test predittivi di malattie genetiche se non per finalità di prevenzione (...)”.

Questa formulazione sembrerebbe giustificare, sul piano etico, l’effettuazione di test genetici sui luoghi di lavoro, soprattutto se finalizzati

alla individuazione di una ipersuscettibilità nei confronti di malattie tumorali.

Il nuovo Codice di Deontologia Medica (deliberato dal Consiglio Nazionale della FNOMCeO il 3 ottobre 1998) ripropone all'art. 44 il problema dei "Test genetici predittivi", precisando che "*(...) Il medico non deve, in particolare, eseguire test genetici predittivi a fini assicurativi od occupazionali se non a seguito di espressa e consapevole manifestazione di volontà da parte del cittadino interessato*".

Considerazioni conclusive

Riprendendo il tema specifico della ipersuscettibilità genetica e radiocancerogenesi è opportuno rammentare che nel 1994 l'Agenzia per l'Energia Nucleare (AEN), dell' "Organisation de Cooperation et de Developpement Economiques (OCDE) ha pubblicato un interessante documento dal titolo: "La Radioprotection aujourd'hui et demain" nel quale, tra le motivazioni scientifiche e tecniche suscettibili di apportare variazioni fondamentali nei concetti e nell'applicazione dei principi della radioprotezione, viene citato quanto segue: "I risultati della ricerca biologica potrebbero portare ad una migliore comprensione dei meccanismi genetici di induzione dei tumori. Recenti ricerche sembrano indicare che sarebbe possibile identificare alcuni cancri radioindotti, come anche che alcuni individui presentano una radiosensibilità nettamente più elevata rispetto al normale. Se queste informazioni dovessero essere confermate, esse avrebbero un impatto significativo sulla gestione del sistema di protezione"

Nel documento si aggiunge che "(...) le ricerche che portano ad una migliore comprensione dei meccanismi biologici che regolano la sensibilità alle radiazioni in funzione di particolari condizioni genetiche sono certamente molto promettenti, ma possono far nascere problemi etici nell'ambito della radioprotezione. Infatti, se la scienza sarà un giorno in grado di determinare che alcuni individui sono molto più sensibili alle radiazioni del normale, o che sono più minacciati rispetto alla media della popolazione, potrebbero porsi problemi etici in ordine alla necessità di una protezione supplementare e di una limitazione delle professioni accessibili a queste persone. Così i lavoratori potrebbero essere selezionati e destinati a posti specifici in funzione della loro predisposizione genetica. Potrebbe essere stabilita la prescrizione di dosi specifiche per le persone particolarmente sensibili alle radiazioni. Supponendo che una tale discriminazione sia socialmente accettabile, verrebbe comunque da interrogarsi sui vantaggi di una tale selezione sul piano etico ed economico. Si osserva tuttavia che predisposizioni individuali, come le allergie,

determinano tali selezioni e pongono problemi analoghi in numerosi settori (...).

L'ICRP, nella sua Pubblicazione n. 79 (1999), nel trattare le implicazioni per la radioprotezione dell'ipersuscettibilità, puntuizza in via conclusiva i seguenti aspetti (17):

- a) in conseguenza dell'alto "fondo" dei tumori cosiddetti "spontanei" o "naturali", l'esposizione alle basse dosi di individui potenzialmente radiosensibili, in quanto portatori di geni tumorali familiari, è ritenuta tale da non imporre l'introduzione di un significativo fattore di rischio addizionale di cancro. Cioè, non è prevedibile una distorsione misurabile nei riguardi delle attuali stime di rischio calcolate su ampie popolazioni;
- b) in caso di esposizione alle alte dosi, come avviene in radioterapia, il rischio addizionale può diventare importante;
- c) sulla base delle attuali conoscenze e delle tecnologie al momento disponibili, screening di massa su sottogruppi della popolazione sono da ritenersi impraticabili e comunque di dubbio valore;
- d) tecniche di diagnostica molecolare per l'accertamento di alcuni difetti genetici che sono alla base della predisposizione al cancro possono essere utilmente applicate in gruppi familiari e in casi selezionati di cancro.

Appare comunque fortemente suggestiva la maggiore suscettibilità su base genetica alla radioinduzione tumorale osservata in casi di retinoblastoma, di sindrome del carcinoma basocellulare nevoide, di sindrome di Li-Fraumeni e di neurofibromatosi, sottoposti a radioterapia per la malattia oncologica primaria (17).

In un contesto più ampio, merita sottolineare come molteplici elementi di riflessione e di valutazione sul tema "rischio lavorativo e predisposizione ereditaria alle malattie" vadano ad investire complessi aspetti interpretativi ed attuativi.

Il coinvolgimento di consolidate competenze interdisciplinari sarà comunque indispensabile per evitare che la specifica normativa di tutela dei lavoratori, più che essere la soluzione, diventi per questi aspetti protezionistici essa stessa un problema.

Al riguardo è necessario superare la tendenza storica di considerare la tutela protezionistica basata sostanzialmente sul "lavoratore medio" (meglio detto "lavoratore standard"). Tale tutela deve essere estesa, con coerenza ed efficacia e senza "danni di ritorno", anche a quelle "minoranze" che mostrano una maggiore suscettibilità ad ammalare sotto l'azione dei vari agenti occupazionali (fisici, chimici, biologici). I temuti "danni di ritorno" sono la discriminazione sul lavoro e in ambito assicurativo.

Una componente non estesa, ma particolarmente importante, di queste

“minoranze” è costituita dai soggetti con predisposizione ereditaria alle malattie tumorali. La presa d’atto di questa realtà solleva indubbiamente delicati problemi etici, legali e sociali.

Non è trascurabile, tra l’altro, la proiezione a distanza dell’informazione genetica su congiunti inconsapevoli e magari non consenzienti. Una lettura attenta della normativa di tutela dei lavoratori porta però al convincimento

che questo tema non possa e non debba essere “ghettizzato” o ignorato perché socialmente scomodo. E questo in analogia ad altre condizioni di predisposizione o di malattia in atto che sono puntualmente considerate dalla normativa vigente: talassemia e carenza dell’enzima G 6 PDH nella esposizione al piombo; il diabete in varie situazioni di lavoro.

Almeno sul piano formale e potenziale l’attuale normativa di tutela offre le necessarie garanzie affinché il suo trasferimento applicativo avvenga correttamente, nel pieno rispetto del lavoratore e con chiare cautele nei suoi riguardi: valutazione del rischio lavorativo; informazione, formazione, consenso, privacy, rappresentatività del lavoratore; idoneità e ricorsi; “Statuto dei lavoratori”; criteriologie di sorveglianza sanitaria sensatamente suffragate.

Forse mancano ancora chiare direttive politiche ed iniziative utili per far conoscere con giusta anticipazione, nella condizione di predisposizione considerata, tutti gli inconvenienti ai quali è possibile andare incontro, e per consentire ai soggetti interessati di confezionarsi, come afferma il biologo molecolare E. Boncinelli, una vita su misura, che oltre ad assecondare le proprie inclinazioni, consenta soprattutto di evitare situazioni a rischio.

BIBLIOGRAFIA

1. AIDII, *Valori limite di soglia. Indici biologici di esposizione*, ACGIH 1998. Giornale degli Igienisti Industriali, supplemento al vol. 21, n. 1, gennaio 1999.
2. ASCO, *Statement of the American Society of Clinical Oncology: Genetic testing for cancer susceptibility*, Journal of Clinical Oncology, 14, 1730-1736 (1996).
3. AU WW, WALKER DM, WARD JR et al, *Factors contributing to chromosome damage in lymphocytes of cigarette smokers*. Mutation Research, 260, 137-144 (1991).
4. AU WW, BECHTOLD WE, WORTON JR, LEGATOR MS, *Chromosome aberrations and response to g-ray challenge in lymphocytes of workers exposed to 1, 3-butadiene*, Mutation Research, 334, 125-130 (1995).
5. BOICE JR JD, MILLER RW, *Risky genes, what do they mean?*, NCRP: Genes, cancer and radiation protection (1992).
6. BONCINELLI E, *Biologia dello sviluppo*, La Nuova Italia Scientifica, Roma, 1994.
7. CILLO C, FAIELLA A, CANTILE M, BONCINELLI E, *Homeobox genes and cancer*. Experimental Cell Research, 248, 1-9 (1999).
8. CONTI D, RIGHI E, CATENA C, TRENTA G, *Radiazioni. Sistemi biodosimetrici nell'esposizione acuta remota e nell'esposizione acuta*, Ambiente Risorse Salute, n.66, 7-13, (1999).
9. COORDINAMENTO DELLE REGIONI E DELLE PROVINCIE AUTONOME, *Linee guida per l'applicazione del D. Lgs. 626/94*, versione definitiva approvata il 27/10/1995.
10. DENISSENKO M, PAO A, TANG M, PFEIFER GP, *Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in p53*, Science, 274, 430-432 (1996).
11. ENG C, LI FP, ABRAMSON DH et al, *Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma*, J. Natl. Cancer Inst., 85, 1121-1128 (1993).
12. HATTIS D, *Human variability in parameters that are potentially related to susceptibility to carcinogenesis*, Cambridge Center for Technology, Policy and Industrial Development, MIT, 1986.
13. ICRP, *Publication 23: Report of the task group on reference man*, Pergamon Press, 1974.

14. ICRP, *Publication 26: Recommendations of the ICRP*, Pergamon Press, 1977.
15. ICRP, *Publication 41: Nonstochastic effects of ionizing radiation*, Pergamon Press, 1984.
16. ICRP, *Publication 60: 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*, Pergamon Press 1991.
17. ICRP, *Publication 79: Genetic susceptibility to cancer*, Pergamon Press 1999.
18. ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ, *Linee guida per test genetici. Rapporto del Gruppo di Lavoro* (1998).
- 19 JOHNSON RL, ROTHMAN AL, XIE J et al, *Human homolog of patched, a candidate gene for basal cell nevus syndrome*, Science, 272, 1668-1671 (1996).
20. KIRSCH IR, ABDALLAH JM, BERTNESS VL et al, *Lymphocyte-specific genetic instability and cancer*, Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, Volume LIX, 287-295 (1994).
21. KIRSCH IR, LISTA F, *Transrearrangements as biomarkers for risk of lymphoid malignancy*, Cancer Surveys, Volume 28: Genetic instability in cancer, 311-327 (1996).
22. LIPKOWITZ S, GARRY VF, KIRSCH IR, *Interlocus VJ recombination measures genomic instability in agriculture workers at risk for lymphoid malignancies*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89, 5301-5305 (1992).
23. LISTA F, BERTNESS V, GUIDOS CJ et al, *The absolute number of trans-rearrangements between the TCRG and TCRB loci is predictive of lymphoma risk: a severe combined immune deficiency (SCID) murine model*, Cancer Research, 57, 4408-4413 (1997).
24. LISTA F, *Oncologia molecolare e radioprotezione. Seminario su "Biologia molecolare e citogenetica in radioprotezione"*, INFN Laboratori Nazionali di Frascati, 1 luglio 1998.
25. MAO L, SCHOENBERG MP, SCICCHITANO M et al, *Molecular detection of primary bladder cancer by microsatellite analysis*, Science, 271, 659-662 (1996).
26. MENDELSON ML, *New approaches for biological monitoring of radiation workers*, Health Physics, 59, 23-28 (1990).

27. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES. NATIONAL RESEARCH COUNCIL, *The effects on populations of exposure to low levels of ionizing radiation: 1980. Committee on the biological effects of ionizing radiations*, National Academy Press, Washington, D.C. (1980).
28. NOWAK R, *Discovery of AT gene sparks biomedical research Bonanza*, Science, 268, 1700-1701 (1995).
29. OHTA M, INOUE H, COTTICELLI MG et al, *The FHIT gene, spanning the chromosome 3p14.2 fragile site and renal carcinoma-associated t(3;8) breakpoint, is abnormal in digestive tract cancers*, Cell, 84, 587-597 (1996).
30. Omenn and Gelboin (eds): *Genetic variability in responses to chemical exposure*, Banbury Report 16, NY 1984.
31. OTA, *Genetic monitoring and screening in the workplace*, Office of Technology Assessment, Congress of the United States (1991).
32. PERERA FP, *Molecular epidemiology: insights into cancer susceptibility, risk assessment and prevention*, Journal of the National Cancer Institute, 88, 496-509 (1996).
33. PERERA FP, *Biomarcatori nella prevenzione del cancro*, Le Scienze, n. 335, 36-42 (1996).
34. RIED T, LIYANAGE M, DU MANOIR S et al, *Tumor cytogenetics revisited: comparative genomic hybridization and spectral karyotyping*, J. Mol. Med., 75, 801-814 (1997).
35. RIGHI E, *Radiosensibilità individuale e radioprotezione*, LXXXIV Congresso Nazionale della Società Italiana di Fisica, Salerno 28 settembre – 2 ottobre 1998.
36. RIGHI E, TRENTA G, *Modelli di radiocancerogenesi*. Atti del XV Congresso Nazionale AIRM, Pisa 21-24 maggio 1997, Pubblicazione AIRM n. 26/1997, 17-42.
37. RIGHI E, TRENTA G, *Personalizzazione del rischio e suscettibilità individuale*. Atti del XV Congresso Nazionale AIRM, Pisa 21-24 maggio 1997, Pubblicazione AIRM n. 26/1997, 194-205.
38. RIGHI E, TRENTA G, *Radiation oncogenesis: the controversy*, International Conference on “The effects of low and very low doses of ionizing radiation on

human health" organised by World Council of Nuclear Workers, University of Versailles, 1999, june 16-18.

39. RIGHI E, CATENA C, CONTI D, TRENTA G, *Biodosimetric diagnostic profile*. La Rivista del Nuovo Cimento, 21, 1-57 (1998).
40. SAVITSKY K, BAR-SHIR A, GILAD S et al, *A single Ataxia Telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase*. Science, 268, 1749-1753 (1995).
41. SCHRÖCK E, DU MANOIR S, VELDMAN T et al, *Multicolor spectral karyotyping of human chromosomes*, Science, 273, 494-497 (1996).
42. SLIJEPCEVIC P, BRYANT PE, *Chromosome healing, telomere capture and mechanisms of radiation-induced chromosome breakage*, Int. J. Radiat. Biol., 73, 1-13 (1998).
43. UNSCEAR 1986 REPORT, *Genetic and somatic effects of ionizing radiation*, United Nations, New York, 1986.
44. UNSCEAR 1988 REPORT, *Sources, effects and risks of ionizing radiation*, United Nations, New York, 1988.
45. VOLPE P, *Rischio reale e rischio percepito*, Sapere, anno 62°, n. 2, 44-51 (1996).
46. WEITZEL JN, *Consulenza genetica per il rischio di carcinomi familiari*, Minuti, n. 7, 5-17 (1996).



Radiazione ultravioletta: esposizione, effetti, rischio e protezione

GIANNI MARIUTTI

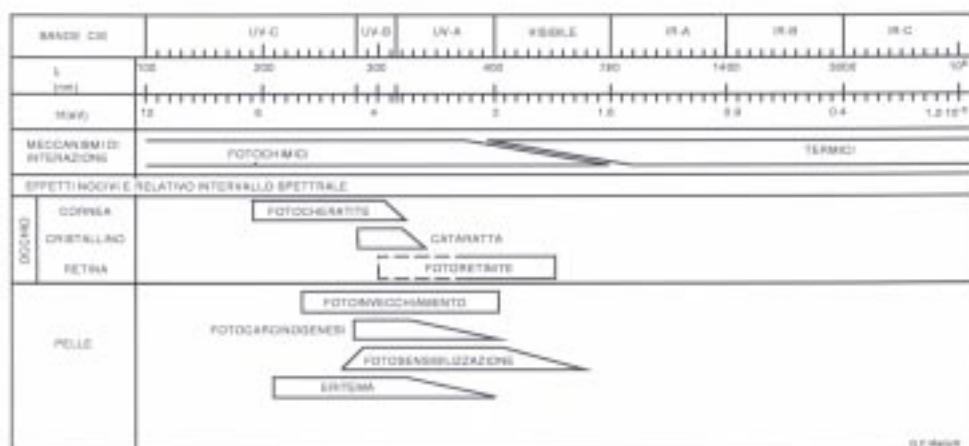
La Radiazione Ultravioletta

Lo spettro elettromagnetico comprende le radiazioni elettromagnetiche non ionizzanti e ionizzanti. La Radiazione Ultravioletta (RUV) appartiene al sottoinsieme delle Radiazioni Elettromagnetiche Non Ionizzanti (NIR, Non Ionizing Radiation) e occupa la regione spettrale da 100 a 400 nanometri (nm) a cui corrispondono energie dei fotoni comprese fra 12,4 e 3,1 (eV) rispettivamente (Fig. 1).

Detta regione spettrale è stata ulteriormente suddivisa dalla Commissione Internazionale de l'Eclairage (CIE) in tre bande contigue, denominate UV-A (400÷315 nm, 3,1÷4 eV), UV-B (315÷280 nm), (4÷4,4 eV) e UV-C (280÷100 nm, 4,4÷12 eV).

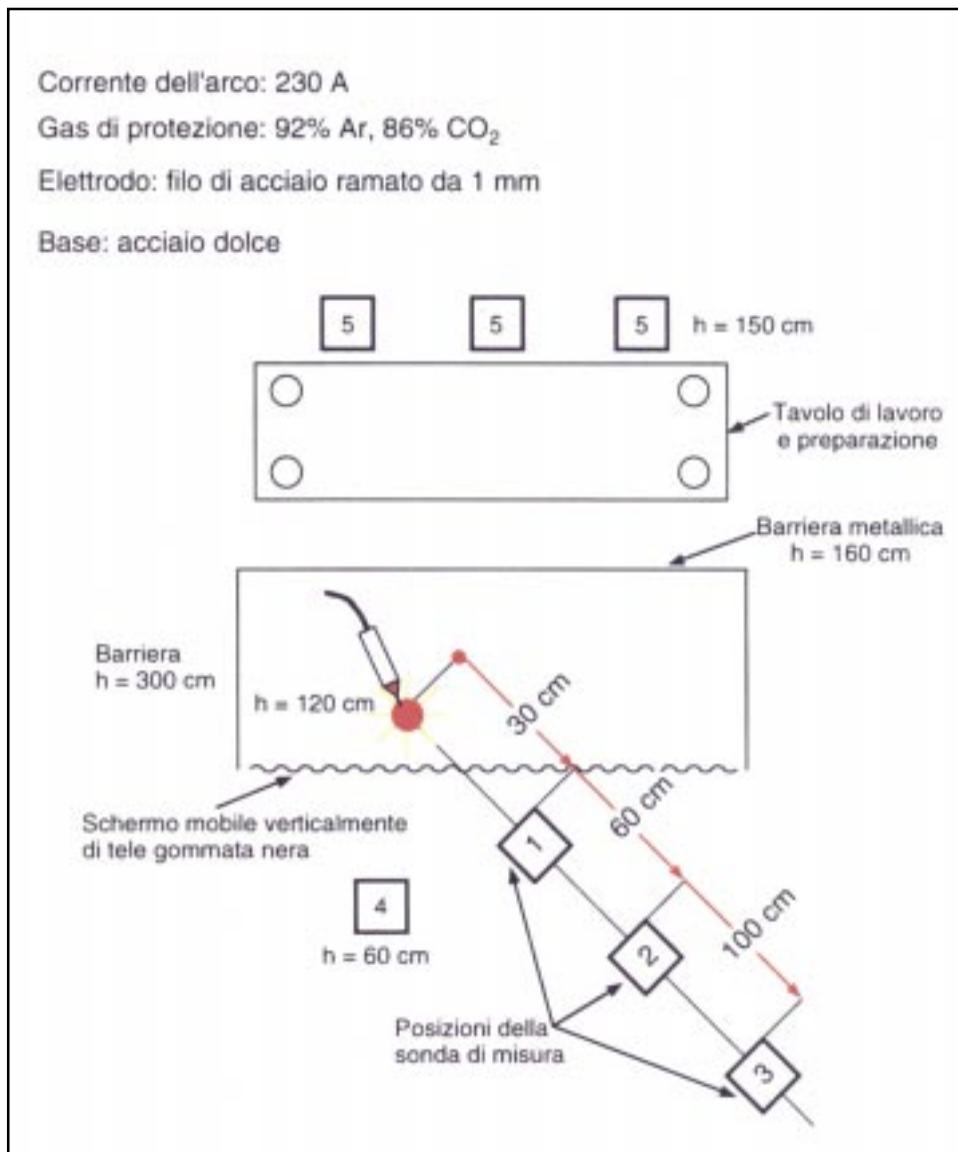
Nella letteratura medica, soprattutto, si riscontrano anche limiti di banda differenti da quelli stabiliti dalla CIE. Alle volte la regione UV-B si estende da 280 a 320 nm e la regione UV-A è ulteriormente suddivisa in UV-A2 (320÷340 nm) e UV-A1 (340÷400 nm).

Fig. 1. Lo spettro elettromagnetico: la radiazione ottica



Ai fini della protezione della salute, la regione spettrale di interesse è compresa soltanto fra 180÷400 nm, poiché la radiazione di lunghezza d'onda inferiore a 180 nm non si propaga in aria a causa del forte assorbimento dell'ossigeno e dell'azoto.

Fig. 2. Apparato automatico di saldatura MIG



Le sorgenti di RUV

Il sole rimane ancora oggi la sorgente che maggiormente contribuisce a determinare il livello di esposizione per la maggior parte della popolazione anche nei paesi a più elevato sviluppo economico. Tuttavia sono sempre più numerose e diffuse le sorgenti artificiali di RUV utilizzate in campo medico e scientifico, nei trattamenti estetici, nella sterilizzazione di liquidi e superfici e in diverse applicazioni industriali ed artigiane. A queste si aggiungono le emissioni di RUV, come sottoprodotto, derivanti da processi produttivi molto importanti e diffusi quali la saldatura dei metalli mediante archi elettrici. Se si vuole stabilire rigorosamente l'esposizione radiante accumulata da un individuo in un determinato intervallo temporale bisogna sommare al contributo "naturale" prodotto dal sole, i contributi "non solari" derivanti da tutte le sorgenti artificiali significative.

Al fine di definire le misure di protezione più adeguate è necessario considerare che le sorgenti artificiali possono emettere anche RUV di lunghezza d'onda inferiore a quella minima presente nello spettro solare al suolo e che l'intensità dell'emissione, nelle varie regioni spettrali, può essere anche molto più elevata di quella solare (è il caso ad esempio di molte delle sorgenti impiegate nei trattamenti della pelle a fini estetici). Se la sorgente emette radiazione UV-C di lunghezza d'onda inferiore a 243 nm, l'interazione con l'ossigeno dell'aria, produrrà ozono, un ossidante di cui è nota la tossicità e per il quale la legislazione italiana stabilisce i livelli massimi di concentrazione.

L'interazione della RUV con la materia biologica

L'interazione della RUV con la materia biologica provoca la rottura di legami chimici anche forti, come i legami ionico e covalente e la formazione di specie altamente reattive, i radicali liberi, con la conseguente produzione di vari fotoprodotti diretti e indiretti. Detti eventi producono danni alle macromolecole biologiche coinvolte, DNA, proteine, lipidi etc., e sono all'origine del danno funzionale e strutturale di natura fotochimica.

I parametri di riferimento per gli effetti fotochimici sono l'energia dei fotoni in gioco e l'esposizione radiante o "dose", cioè il prodotto dell'irradianza o "intensità di dose" per il tempo di esposizione.

Quando un effetto dipende dalla dose e può essere ottenuto, alternativamente, o mediante una intensità bassa per un tempo lungo o una intensità elevata per un tempo breve, purché sia costante il loro prodotto, esso soddisfa il principio della reciprocità.

In fotobiologia detto principio è noto anche come legge di Bunsen-Roscoe. Il principio di reciprocità va “interpretato” in rapporto al tipo di effetto considerato. La verifica pratica può non essere molto evidente perché in alcuni fenomeni si discosta anche sensibilmente dall'enunciato teorico a causa di vari fattori influenti quali, ad esempio, i meccanismi di riparazione ed i fenomeni di adattamento attivo. Il principio di reciprocità, anche considerate le limitazioni predette, è comunque un utile riferimento per distinguere gli effetti di natura fotochimica da quelli di natura termica.

La RUV è una radiazione “fredda”, ed il suo assorbimento provoca solitamente un debole sviluppo di calore e l'effetto termico derivante dall'esposizione può non essere percepito dalle persone esposte. Nell'esposizione al sole, ad esempio, la sensazione di caldo è prodotta dalla radiazione visibile e infrarossa. In un ambiente ben illuminato la presenza di RUV emessa da sorgenti che emettano anche una debole luce visibile e/o radiazione infrarossa (ad esempio: le lampade germicide) può passare inosservata ed essere causa di esposizione inconsapevole perché la RUV non produce nel breve periodo reazioni sensoriali. Se ciò accade, la reazione nell'individuo esposto si manifesta dopo un certo tempo come conseguenza di effetti o danni sugli occhi e/o sulla pelle già avvenuti.

Dal punto di vista macroscopico la profondità di penetrazione della RUV all'interno delle strutture biologiche, in particolare nell'occhio, è un altro parametro che influenza la risposta biologica e la sua localizzazione. La penetrazione della radiazione nelle strutture della pelle e dell'occhio è fortemente dipendente dalla lunghezza d'onda della radiazione. Nel processo di identificazione dell'effetto biologico, del rischio o del danno provocato da esposizione alla radiazione ottica in generale e quindi anche dalla RUV, il riferimento ad un'altra legge fondamentale della fotochimica e della fotobiologia, la legge di Gotthus-Draper, è d'obbligo.

Essa afferma un principio, apparentemente ovvio; affiché si verifichi un effetto fotochimico e la conseguente reazione fotobiologica è necessario che il fotone “sia assorbito. Come corollario si può affermare che, perché si manifesti una risposta biologica, il bersaglio microscopico che assorbe il fotone (la molecola, il cromoforo) deve essere presente nel tempo e luogo dove si verifica l'esposizione alla radiazione.

E' evidente, ad esempio, che se i fotoni UV non raggiungono la retina, perché assorbiti dalle strutture oculari che la precedono, non potrà manifestarsi alcun effetto retinico diretto per assenza di interazione con la radiazione.

L'efficacia della RUV nel produrre gli effetti biologici non è uguale in tutta la regione spettrale di interesse ma, come è riportato nel seguito, varia notevolmente con la lunghezza d'onda della radiazione. Questa caratteristica, congiuntamente alla differente fotosensibilità individuale,

specialmente per quanto attiene gli effetti sulla pelle, deve essere sempre oggetto di attenta considerazione nel valutare la rilevanza dell'esposizione alla radiazione UV.

Ad esempio, se due bersagli identici, irradiati l'uno con UVA e l'altro con UVB, ricevono la stessa dose radiante (Joule/m^2), in tempi d'esposizione analoghi, l'effetto osservato sarà certamente diverso.

L'efficacia della radiazione ultravioletta nell'indurre un determinato effetto biologico, al variare della lunghezza d'onda, viene espressa attraverso lo "spettro d'azione".

La conoscenza dello spettro d'azione è di fondamentale importanza per definire l'esposizione radiante efficace prodotta, sia da una sorgente monocromatica di lunghezza d'onda nota, sia da una sorgente policromatica di cui sia nota l'irradianza spettrale.

Per ciascun effetto la contemporanea conoscenza dello spettro d'azione e del rapporto dose-risposta è indispensabile per quantificare le conseguenze "igienico-sanitarie" derivanti da una determinata esposizione.

Lo spettro d'azione fornisce elementi conoscitivi essenziali per determinare quali sono le molecole (cromofori) maggiormente coinvolte in un specifico effetto, per stabilire se l'interazione microscopica con delle molecole è di tipo diretto o indiretto e come eventualmente limitare o contrastare gli effetti ritenuti potenzialmente pericolosi per la salute del soggetto esposto.

La radiazione UV, fattore di rischio per danni di natura deterministica e non

Le prime evidenze scientifiche, relative ad effetti biologici indotti sull'uomo dall'esposizione alla radiazione UV, risalgono all'inizio di questosecolo.

Si devono all'acuto spirito di osservazione del fisico tedesco K. Hausser, ospite durante la prima guerra mondiale del sanatorio di Davos (Svizzera), le prime osservazioni qualitative e successivamente quantitative sull'effetto eritemigeno della componente ultravioletta solare sulla pelle umana (Hausser & Vahle, 1927). Da allora le conoscenze nel campo della fotobiologia, in particolare quelle sugli effetti potenzialmente dannosi per la salute e che perciò interessano i protezionisti, sono aumentate in misura straordinaria.

E' dimostrato che l'esposizione alla RUV solare può provocare su pelle ed occhi non protetti effetti dannosi, che, in rapporto alla loro natura, possono manifestarsi o subito dopo l'esposizione, oppure anche a distanza di anni.

La suddivisione schematica degli effetti prodotti dalla RUV basata sul loro decorso temporale è di solito quella più frequentemente seguita in varie monografie e nella letteratura “medica”. Dal punto di vista del protezionista detta classificazione è però di scarsa utilità. Infatti ciò che è veramente importante conoscere di ciascun effetto è la sua natura deterministica o stocastica e quindi l'esistenza o meno di una esposizione radiante minima o soglia di induzione. Gli effetti avari natura deterministica, possono essere prevenuti limitando l'esposizione ad un valore inferiore a quello della soglia.

Per gli effetti avari natura stocastica è concettualmente e praticamente impossibile definire un tale valore di esposizione. Per sua natura la probabilità che l'effetto si verifichi è proporzionale all'esposizione radiante accumulata dall'individuo nel corso della sua vita e, quindi, la prevenzione completa dell'effetto (probabilità zero) si realizza soltanto se l'esposizione è nulla; ipotesi irrealistica per quanto attiene la RUV.

Rispetto ad altri fattori fisici di rischio presenti nell'ambiente di vita e di lavoro, la RUV manifesta una caratteristica unica. Fra tutti gli effetti biologici prodotti dall'esposizione almeno uno è benefico per la salute umana: la produzione endogena di Vitamina D₃. Il numero degli effetti che la RUV può provocare, la loro diversa natura, le differenti situazioni di esposizione e le peculiari caratteristiche del sole, la sorgente di RUV che maggiormente contribuisce all'esposizione generalizzata dell'uomo, rendono più complesso ed articolato il percorso logico che porta a definire una idonea strategia di protezione della salute dalla RUV rispetto a quello volto a prevenire, a limitare, il rischio derivante da altri fattori fisici ambientali.

I bersagli critici della RUV

L'occhio e la pelle sono i due “bersagli critici” nell'esposizione alla RUV.

La qualità degli effetti, la loro gravità, o la probabilità che alcuni di essi si verifichino dipendono dalla esposizione radiante, dalla lunghezza d'onda della radiazione e, per quanto riguarda alcuni effetti sulla pelle, dalla fotosensibilità individuale che è una caratteristica geneticamente determinata.

Considerati dal punto di vista del loro decorso temporale gli effetti prodotti sull'occhio e sulla pelle possono essere suddivisi in:

- a) effetti a breve termine o da esposizione acuta con tempi di latenza dell'ordine di ore, giorni;
- b) effetti a lungo termine o da esposizione cronica con tempi di latenza di mesi, anni.

In generale per ciascun effetto acuto è possibile stabilire “la dose soglia” al di sotto della quale l’effetto non si verifica. La maggior parte degli effetti a lungo termine hanno natura diversa dagli effetti acuti e la loro probabilità (carcinoma cutaneo) o la loro gravità (fotoinvecchiamento della pelle) è tanto maggiore quanto più è elevata la dose accumulata dall’individuo.

Effetti sull’occhio

Ai fini della visione, l’occhio deve essere necessariamente esposto alla luce. Quasi sempre le sorgenti di luce visibile (il sole e le lampade per illuminazione) emettono anche radiazioni non visibili quali: la radiazione infrarossa e in misura minore ultravioletta, che sono inefficaci ai fini della visione ma che, viceversa, possono rappresentare un rischio potenziale per l’occhio (Sliney et al., 1980).

Rispetto alla propagazione della radiazione attraverso le strutture oculari l’occhio può essere schematizzato come un sistema di filtri sovrapposti ciascuno con una particolare trasmissione spettrale (banda passante) e perciò in grado di assorbire e “filtrare” specifiche lunghezze d’onda (Marshall, 1987).

Gli effetti biologici prodotti dalla RUV su ogni singola struttura, dipendono:

- a) dalla dose assorbita che, a sua volta, è legata anche alle proprietà filtranti delle strutture precedenti le quali possono assorbire completamente la radiazione di determinate lunghezze d’onda;
- b) dalle caratteristiche intrinseche di assorbimento della struttura considerata;
- c) dalla suscettibilità dei tessuti interessati all’assorbimento della RUV;
- d) dalla capacità di riparare il danno prodotto.

La trasmissione spettrale del cristallino, varia progressivamente con l’età e ciò può influire sia sulla natura sia sul livello del rischio. La rimozione del cristallino e la sua sostituzione con una protesi artificiale, nel trattamento chirurgico della cataratta, può alterare notevolmente la trasmissione dell’occhio nella regione spettrale UV-A e aumentare l’esposizione della retina.

Gli effetti dannosi più significativi che possono manifestarsi sulle strutture dell’occhio non protetto esposto alla RUV e le regioni spettrali in cui essi si manifestano sono:

- 1) la fotocheratocongiuntivite (180÷330 nm);
- 2) i danni al cristallino che possono accelerare l’insorgenza della cataratta (290÷340 nm);
- 3) il danno retinico di natura fotochimica negli individui afachici (300÷550 nm).

La fotocheratocongiuntivite

E' provocata da esposizioni brevi ed intense alla RUV della regione spettrale precedentemente indicata. E' un effetto caratterizzato da lesioni superficiali che interessano la congiuntiva e la cornea, dovute alla morte e progressiva perdita di cellule epiteliali con conseguente messa a nudo delle numerose terminazioni nervose superficiali che vengono in contatto con il velo lacrimale. Lo stato infiammatorio risultante ha carattere transitorio e reversibile ma è accompagnato da dolore acuto, fotofobia e una fastidiosa "sensazione di sabbia" negli occhi. Lo spettro d'azione della fotocheratite presenta un massimo di efficacia biologica fra 265÷275 nm. La prevenzione può essere facilmente realizzata mediante l'uso di occhiali idonei o maschere con visiera provvista di filtro.

La cataratta

Il cristallino è funzionalmente una lente a focale variabile e, per definizione, deve essere trasparente nella banda del visibile. Il termine cataratta definisce uno stato patologico caratterizzato da una più o meno accentuata opacità del cristallino, a cui corrisponde una diminuita trasmissione della luce verso la retina ed un aumento della componente diffusa.

La cataratta è prevalentemente una patologia multifattoriale dell'età avanzata, legata a processi di invecchiamento molecolare e cellulare. La RUV è tuttavia in grado di accelerare detti processi e quindi deve essere considerata un fattore causale specifico. Numerose indagini epidemiologiche dimostrano questa associazione ed anche gli esperimenti condotti su vari animali evidenziano l'effetto catarattogenico della RUV (Brilliant et al., 1983).

Il contributo all'induzione della cataratta attribuibile all'esposizione alla RUV è un effetto di notevole rilevanza sanitaria sia per la gravità della patologia sia per i suoi costi sociali. Le lesioni microscopiche che contribuiscono ad accelerare l'insorgenza della cataratta sono di natura fotochimica. Esse dipendono sostanzialmente dalla dose di RUV assorbita dal cristallino che, anche a causa dei processi di riparazione molto lenti, si accumulano nel tempo.

Sulla base della localizzazione dell'opacità si distinguono tre forme principali di cataratta:

- 1) la cataratta nucleare caratterizzata da un progressivo ingiallimento delle proteine nucleari e dalla formazione di aggregati macromolecolari che aumentano la diffusione della luce;
- 2) la cataratta subcapsulare posteriore nella quale l'opacità è provocata da

- un'aggregazione di cellule degenerate ed anormali sulla superficie posteriore del cristallino;
- 3) la cataratta corticale caratterizzata da piccoli vacuoli che si riempiono d'acqua e frammenti corticali.

Il danno retinico da luce blu

In un individuo adulto normale la retina non è raggiunta dalla RUV esclusa una piccolissima frazione di UV-A di più bassa energia. La funzione complessiva di filtro (passabanda perché trasmette saltando il visibile e l'infrarosso A) è svolta dalle strutture oculari che precedono la retina. In età giovanile, tuttavia, l'occhio presenta una maggiore trasparenza alla RUV ed anche negli individui afachici (cristallino naturale sostituito da una protesi) la trasmissione nella regione UV-A può risultare notevolmente aumentata.

Sino a non molti anni fa si riteneva che i danni prodotti dalla radiazione ottica sulla retina fossero sostanzialmente di natura termica. Poi è stato dimostrato che la radiazione della regione spettrale compresa fra 300 e 550 nm può indurre sulla retina danni di natura fotochimica (Ham et al., 1986).

Secondo alcuni, tali danni potrebbero concorrere ad accelerare il manifestarsi della degenerazione maculare senile.

Effetti sulla pelle

Gli effetti più rilevanti che possono manifestarsi sulla pelle a seguito di esposizione acuta e/o cronica alla RUV sono:

- a) la fotoelastosi, effetto associato con il fotoinvecchiamento della pelle (220÷440 nm);
- b) la fotocancerogenesi cutanea (270÷400 nm);
- c) l'eritema (200÷400 nm);
- d) le reazioni fototossiche e fotoallergiche (280÷400 nm);
- e) l'immunosoppressione da RUV (250÷400 nm);
- f) la vera pigmentazione adattativa (abbronzatura) (200÷400 nm).

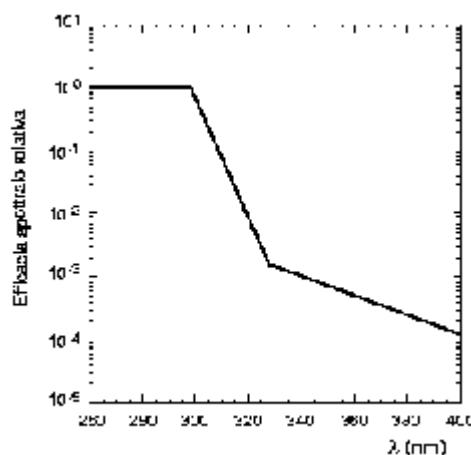
L'eritema

L'eritema da esposizione alla RUV è la risposta biologica più studiata e forse più nota della pelle. L'effetto è facilmente osservabile soprattutto negli individui di pelle chiara. La reazione eritemigena si evidenzia con un arrossamento della pelle, indice di vasodilatazione periferica, raggiunge il massimo dopo 12-14 ore, e si risolve in 3-4 giorni.

Nel campo della protezione dagli effetti nocivi della RUV sulla pelle, l'eritema riveste una notevole importanza perché:

- 1) fra tutti gli effetti prodotti dalla RUV l'eritema è quello che forse più di ogni altro corrisponde alla definizione di effetto deterministico;
- 2) la risposta eritemigena, sia in termini di spettro d'azione sia di dose-risposta, è il fenomeno macroscopico più rappresentativo della fotosensibilità cutanea individuale (Fig. 3).

Fig. 3. Spettro d'azione standard dell'eritema (CIE)



Fotoinvecchiamento cutaneo

L'invecchiamento cutaneo è un fenomeno complesso e multifattoriale ed è la risultante dell'invecchiamento cronologico e del fotoinvecchiamento provocato dall'esposizione complessiva alla RUV. Il fotoinvecchiamento si manifesta in misura più o meno accentuata nelle aree maggiormente photoesposte, braccia, viso, collo ed è caratterizzato da sechezza cutanea, epidermide generalmente ispessita, rugosità, perdita di elasticità, pigmentazione irregolare.

Si ritiene che dette manifestazioni di danno siano prodotte, in parte dall'azione diretta e prolungata della radiazione UV-B e UV-A sulle cellule cutanee ed in parte dall'azione mediata da radicali liberi fotoindotti (superossido e idrossile) (Ayala, 1993).

Il fotoinvecchiamento cutaneo è un effetto ritardato che si manifesta in misura più accentuata negli individui di pelle chiara.

Tumori della pelle

E' noto che la RUV è in grado di produrre vari danni sul DNA quali: mutazioni geniche, scambi cromatidici, aneuploidia, etc. e che questi effetti sono o possono essere connessi con la cancerogenesi.

Tra gli effetti sanitari a lungo termine l'induzione di tumori cutanei è di grande rilevanza per numero e gravità (IARC, 1992).

La cancerogenesi fotoindotta dalla RUV a carico delle cellule cutanee è un processo multifattoriale di lungo periodo che coinvolge l'organismo attraverso risposte locali e sistemiche fra le quali anche la risposta immunitaria locale e sistemica (Morison, 1989).

I carcinomi della pelle (basalioni e spinalioni) sono tumori molto frequenti nell'uomo e si manifestano soprattutto in età avanzata e nelle aree maggiormente fotosposte.

La dose radiante accumulata dal singolo individuo correla con la probabilità che l'evento neoplastico si verifichi ma non influenza sostanzialmente la sua gravità.

Il melanoma cutaneo è una forma molto pericolosa di cancro la cui incidenza, come mostrano indagini condotte soprattutto in Australia e Israele, è legata all'esposizione alla RUV.

In generale, gli individui più a rischio sono quelli di razza bianca che presentano pelle ed occhi chiari, in particolare, i biondi e i rossi di capelli con lentiggini e numerosi nei (Holman et al., 1984).

Il melanoma, a differenza dei carcinomi cutanei, presenta una scarsa correlazione con l'esposizione radiante accumulata dall'individuo.

Episodi saltuari di intensa esposizione che producono eritema, scottature e vesciche, soprattutto se occorsi in età giovanile, sono considerati fattori causali che aumentano considerevolmente il rischio di insorgenza di questa neoplasia (Khlat et al., 1992; Steinitz et al., 1989).

Radiazione UV e sistema immunitario

La pelle è un organo molto complesso e non una semplice barriera di separazione fra l'ambiente esterno ed il corpo. In essa ha sede e svolge la sua funzione una parte importante del "braccio periferico" del sistema immunitario.

Si è osservato che l'esposizione alla RUV altera la risposta immunitaria a livello locale e sistematico deprimendo sia la risposta umorale mediata dai linfociti B sia quella cellulare mediata dai linfociti T.

Non è raro che a seguito di una intensa esposizione alla radiazione solare in alcuni individui compaiano, in particolare sulle labbra, lesioni tipiche provocate dal virus dell'herpes simplex. Si ritiene che l'esposizione alla

RUV deprime temporaneamente il sistema immunitario permettendo al virus, presente in forma latente, di moltiplicarsi.

Effetti fototossici e fotoallergici

L'esposizione alla RUV e la contemporanea assunzione di alcuni composti chimici può provocare, in alcuni individui, delle reazioni di fotosensibilizzazione che si manifestano con tipiche reazioni cutanee. Le reazioni cutanee da fotosensibilizzazione sono prodotte da:

- 1) effetti fotoallergici
oppure
- 2) effetti fototossici.

Molti sono i prodotti di sintesi (ad esempio i principi attivi contenuti nei farmaci) e naturali (estratti di piante, sostanze cosmetiche, profumi) che possono produrre i suddetti effetti. E' importante sottolineare che la RUV di lunghezza d'onda maggiore, in particolare la radiazione UV-A, è più efficace nell'indurre reazioni fototossiche e fotoallergiche, perché penetra più in profondità e quindi è in grado di interagire più facilmente con molecole fotoattive (cromofori) assunte per via sistematica e presenti nel microcircolo periferico.

Controllo del rischio da RUV

L'approccio volto a realizzare la protezione sanitaria nell'esposizione alla RUV, è complesso e si basa fondamentalmente su due passaggi logici:

- 1) l'individuazione e valutazione del rischio;
- 2) il controllo del rischio (Russel & Gruber, 1987).

Come è stato illustrato in precedenza una solida base scientifica, acquisita attraverso una vasta sperimentazione "in vitro" e "in vivo" anche sull'uomo e sostenuta da dati epidemiologici coerenti, mostra in modo incontrovertibile come l'esposizione alla RUV emessa dal sole o dalle sorgenti artificiali, possa provocare effetti dannosi di tipo acuto di natura deterministica ed effetti cronici di natura probabilistica.

Gli effetti acuti si manifestano soltanto quando viene superata la soglia di induzione caratteristica di ogni effetto mentre la probabilità degli effetti cronici a lungo termine aumenta in funzione della esposizione radiante accumulata.

Quando il fattore fisico dal quale ci si vuole proteggere, come è il caso della radiazione UV, può provocare sia effetti deterministici (che per definizione presentano una soglia), sia effetti probabilistici (che ne sono

privi) il percorso logico della protezione internazionalmente accettato, inteso come la definizione di misure coerenti volte ad evitare e limitare il danno e il rischio da esposizione involontaria per motivi professionali, si ispira a tre principi basilari:

- a) l'esposizione causata da una determinata applicazione o attività è giustificata a fronte di un chiaro beneficio. Quest'ultimo, evidentemente, non è identificabile con il profitto.
- b) l'esposizione deve essere mantenuta al livello più basso possibile in base ad una seria analisi costo-beneficio che consideri anche il costo complessivo delle misure di protezione.
- c) debbono essere definiti dei limiti di esposizione coerenti, allo scopo di controllare ed armonizzare il livello di protezione offerto a tutti i lavoratori esposti.

Detta filosofia, opportunatamente adattata in rapporto alle differenti tipologie e fonti di esposizione, può costituire un riferimento anche per definire le azioni più opportune volte a proteggere la popolazione.

I radioprotezionisti sanno molto bene che i principi sopra richiamati sono stati originariamente elaborati per proteggere i lavoratori e la popolazione dagli effetti delle radiazioni ionizzanti (ICRP 1977).

Più recentemente, sia la American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) sia la International Commission on Non Ionizing Radiation Protection (ICNIRP) ad essi si sono ispirati nel definire rispettivamente lo standard e le linee guida di protezione dalla RUV.

E' evidente che ai valori di energia corrispondenti agli estremi delle regioni spettrali in cui è stato suddiviso lo spettro elettromagnetico non corrispondono salti netti nei meccanismi e nei fenomeni di interazione. La radiazione ultravioletta occupa la regione a più alta energia delle radiazioni non ionizzanti e quindi è adiacente all'inizio della regione spettrale delle radiazioni ionizzanti. Alcuni fenomeni caratteristici della banda della RUV, soprattutto UVC, sfumano, sovrapponendosi, con quelli caratteristici della banda adiacente (raggi X di bassa energia) e viceversa.

Non è casuale che la filosofia soggiacente lo standard della ACGIH e le linee guida, della ICNIRP per la protezione della RUV, in stretta analogia con i criteri di protezione dalle radiazioni ionizzanti, si prefiggono di prevenire l'insorgenza degli effetti acuti di carattere deterministico e di limitare, ad un livello accettato dalla società, quelli di natura probabilistica.

Le norme di protezione.

Molti paesi ad elevato sviluppo economico-industriale hanno emanato disposizioni e norme volte a proteggere i lavoratori dagli effetti dannosi della RUV.

Il primo “standard di protezione” dalla RUV, che a differenza degli approcci precedentemente seguiti in vari paesi non si limitava a raccomandare in termini qualitativi e generali la protezione dalla RUV, è stato pubblicato nel 1972 dalla American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH, 1972). Il suddetto standard fu adottato nello stesso anno dal National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH 1972).

Nel 1985 la International Radiation Protection Association - International Non Ionizing Radiation Committée (IRPA-INIRC 1985) divenuta nel 1992 International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP) ha pubblicato delle linee guida sui limiti di esposizione per la radiazione UV. Esse sono state aggiornate nel 1989 (IRPA-INIRC 1989). Poiché il loro impiego pratico presentava alcune difficoltà di interpretazione (Mariutti 1996), si è provveduto a fare chiarezza con un ulteriore aggiornamento (ICNIRP 1996).

Lo standard dell'ACGIH e le linee guida dell'ICNIRP sono stati definiti soprattutto con l'intento di fornire ai protezionisti ed agli igienisti gli strumenti idonei a realizzare la protezione dei lavoratori esposti, per ragioni professionali, a emissioni di RUV da sorgenti artificiali. Anche la limitazione dell'esposizione al sole può rientrare nel campo di applicazione delle norme; purché i criteri di valutazione siano opportunamente adattati e gestiti con la dovuta flessibilità. Le suddette norme possono essere un utile riferimento anche nella protezione della popolazione esposta a sorgenti artificiali.

Le norme di protezione della RUV esistenti in Italia, sono rivolte soltanto alla protezione dei lavoratori. Il D.P.R. n.303 del 19/3/1956 “Norme generali per l'igiene del lavoro” recita: “Parimenti protetti devono essere i lavoratori contro le radiazioni ultraviolette mediante occhiali, schermi ed indumenti idonei”. Più oltre lo stesso decreto prevede per i lavoratori addetti alle applicazioni industriali dei raggi ultravioletti ed infrarossi, visite preventive, visite periodiche semestrali e una visita immediata quando l'operaio denunci o presenti segni patologici sospetti.

Nelle tabelle delle malattie professionali del D.P.R. n.482 del 9/8/1973 sono incluse anche le “Malattie causate da Radiazioni Ionizzanti, Laser e da Onde Elettromagnetiche” e la “Cataratta da Energie Raggianti”. Le predette norme sono generiche e insufficienti perché non fanno riferimento a limiti di esposizione. La scarsa attenzione del legislatore nei riguardi della protezione dalla RUV può trovare una parziale giustificazione, anche se discutibile, nella considerazione che il sole, in quanto sorgente che mediamente più di ogni altra determina il livello dell'esposizione radiante, non può essere sottoposta a “vincoli terrestri”.

La scarsa sensibilità nei riguardi della protezione da RUV è ulteriormente evidenziata dal D.P.R. n.146 del 5/5/1975 relativo alla corresponsione

dell'indennità di rischio ai dipendenti dello Stato. Si stabilisce infatti che, "le prestazioni di lavoro che comportano esposizione diretta e continua ai raggi ultravioletti ed infrarossi a elevata intensità, nelle applicazioni di tipo industriale e nella saldatura ad arco", danno diritto alla corresponsione dell'indennità. E' evidente che detto decreto è esattamente il contrario di una norma di protezione perché invece di prevenire o limitare il rischio/ danno stabilisce la sua compensazione.

La legge 4/1/1990 n.1 "Disciplina dell'attività di estetista" classifica "le lampade abbronzanti UV-A" e "le lampade di quarzo con applicazioni combinate o indipendenti di raggi ultravioletti (UV) ed infrarossi (IR)" tra gli apparecchi elettromeccanici" per uso estetico.

L'articolo 10 di detta legge stabilisce che, entro 120 gg dalla data di pubblicazione nella G.U., il Ministero dell'Industria e del Commercio e dell'Artigianato, di concerto con Il Ministero della Sanità, emanì un decreto "recante le norme dirette a determinare le caratteristiche tecnico-dinamiche ed i meccanismi di regolazione, nonché le modalità di esercizio e di applicazione e le cautele d'uso degli apparecchi in questione".

A dieci anni di distanza tale disposizione non è stata ancora attuata. Ancora per quanto riguarda l'uso di sorgenti di RUV nelle attività estetiche il Comitato Elettrotecnico Italiano ha pubblicato le seguenti norme tecniche: CEI EN 60335-1; CEI EN 60335-1/A13/A14 (1999); CEI EN 60335-2-27 (1998) e CEI EN 60335-2-27/A11 (1998).

I Limiti di esposizione alla Radiazione Ultravioletta.

I limiti di esposizione alla RUV definiti nello "standard" dall'ACGIH e nelle linee guida dell'IRPA-INIRC e successivamente dell'ICNIRP, definiscono i livelli di esposizione, non superabili nell'arco della giornata lavorativa, al di sotto dei quali, di solito, non si verificano effetti dannosi di tipo acuto nei lavoratori esposti. Detti limiti si applicano nell'esposizione alla radiazione UV emessa da tutte le sorgenti artificiali, escluse quelle dei laser e il sole.

Gli effetti acuti presi in considerazione per definire quantitativamente i limiti di esposizione sono tre: l'eritema, per l'esposizione della pelle (Nakayama e al. 1974; Parrish e al. 1982), la fotocheratite e la fotocongiuntivite, per l'esposizione dell'occhio (Cayon e Rinsey 1946; Pitts e al. 1977). A seconda della sua durata, l'esposizione è espressa mediante il valore dell'irradianza (Wm^{-2}) o dell'esposizione radiante (Jm^{-2}).

L'esposizione efficace espressa in Wm^{-2} efficaci o Jm^{-2} efficaci è definita attraverso una funzione di efficacia spettrale, denominata anche spettro d'azione per il danno di tipo acuto, nell'intervallo 180÷400 nm. Detta

funzione è stata ottenuta con l'inviluppo degli spettri d'azione dell'eritema, della fotocheratite e della fotocongiuntivite (Fig. 4 e Fig. 5 Sliney, 1972).

Fig. 4. Valori sperimentali dell'esposizione radiante corrispondente all'eritema minimo dopo otto ore n \bullet Δ ∇ e i limiti di esposizione per pelle ed occhi non protetti della IRPA - INIRC 1988 $\circ\circ$

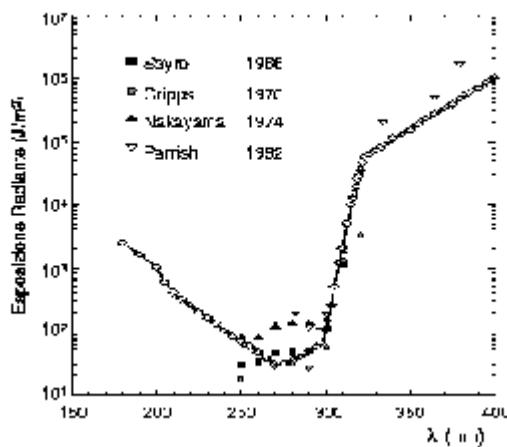
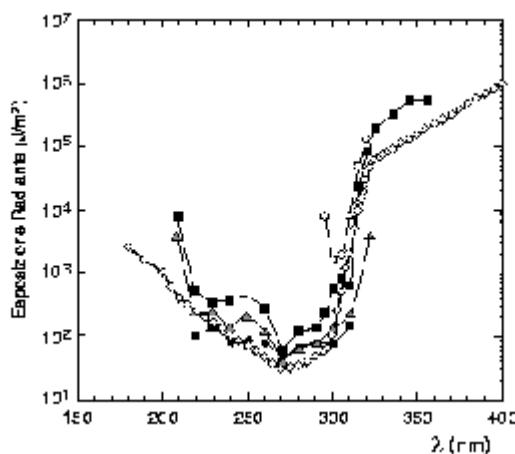


Fig. 5. Soglie sperimentali della cheratite nei primati \blacktriangle e nell'uomo 1 della cheratite n e della dataratta da esposizione acuta m nel coniglio e i limiti di esposizione per occhi e pelle non protetti della IRPA - INIRC 1988 $\circ\circ$



Il limite di esposizione è stato derivato dai valori soglia sperimentali relativi ai tre effetti considerati, nei limiti di validità del principio della reciprocità. Nella Tab. 1. sono riportati i limiti dell'esposizione radiante in funzione della lunghezza d'onda ed i valori dell'efficacia spettrale relativa che consentono di determinare il valore dell'esposizione radiante efficace.

Nell'arco della giornata lavorativa di otto ore, noti il valore dell'irradianza e il tempo effettivo di esposizione, per ogni lunghezza d'onda si determina il valore dell'esposizione radiante che per l'occhio e la pelle non protetti, non devono superare i valori riportati in Tab. 1. Si può facilmente verificare che i valori limite dell'esposizione radiante, a tutte le lunghezze d'onda, corrispondono ad un unico valore dell'esposizione radiante efficace nelle otto ore di lavoro. Tale valore è pari a 30 Jm^{-2} efficaci.

L'irradianza efficace di una sorgente non coerente a larga banda "pesata" rispetto al massimo della curva di efficacia spettrale per il danno (270 nm) si determina attraverso la formula:

nella quale

E_{eff} = irradianza efficace relativa a una sorgente monocromatica a 270 nm (Watt/m^2);

E_λ = irradianza spettrale ($\text{Watt/m}^2\text{nm}$);

S_λ = efficacia spettrale relativa (adimensionale);

$\Delta\lambda$ = larghezza di banda degli intervalli di misura o calcolo (nm).

Nota: l'irradianza efficace per occhi e pelle non protetti, il tempo massimo di esposizione (in secondi) nell'arco della giornata lavorativa, è definito dal rapporto tra il limite (30 J/m^2) ed il valore di E_{eff} espresso in Watt/m^2 .

Tab. 1. Limiti di Esposizione e Valori di Efficacia Spettrale Relativa (ACGIH 1995, IRPA-INIRC 1988).

λ (nm)	EL joule/m^2	EFF. SPETT. S_λ	λ (nm)	EL joule/m^2	EFF. SPETT. S_λ
180	2500	0,012	295	56	0,540
190	1600	0,019	300	100	0,300
200	1000	0,030	305	500	0,060
205	590	0,051	310	2000	0,015

210	400	0,075	315	$1,0 \times 10^4$	0,003
215	320	0,095	320	$2,9 \times 10^4$	0,0010
220	250	0,120	325	$6,0 \times 10^4$	0,00050
225	200	0,150	330	$7,3 \times 10^4$	0,00041
230	160	0,190	335	$8,8 \times 10^4$	0,00034
235	130	0,240	340	$1,1 \times 10^5$	0,00028
240	100	0,300	345	$1,3 \times 10^5$	0,00024
245	83	0,360	350	$1,5 \times 10^5$	0,00020
250	70	0,430	355	$1,9 \times 10^5$	0,00016
254	60	0,500	360	$2,3 \times 10^5$	0,00013
255	58	0,520	365	$2,7 \times 10^5$	0,00011
260	46	0,650	370	$3,2 \times 10^5$	0,000093
265	37	0,810	375	$3,9 \times 10^5$	0,000077
270	30	1,000	380	$4,7 \times 10^5$	0,000064
275	31	0,960	385	$5,7 \times 10^5$	0,000053
280	34	0,880	390	$6,8 \times 10^5$	0,000044
285	39	0,770	395	$8,3 \times 10^5$	0,000036
290	47	0,640	400	$1,0 \times 10^6$	0,000030

Le sorgenti di UV-A, in specie quando emettono relativamente poca luce visibile, possono invece essere pericolose per l'occhio. Per l'esposizione dell'occhio a sorgenti radianti UVA (315÷400 nm) sia la ACGIH che la IRPA-INIRC hanno definito specifici limiti di esposizione che debbono essere rispettati contestualmente a quelli riportati in Tab.1. In particolare:

- a) la ACGIH prescrive (315÷400 nm). L'esposizione radiante incidente sull'occhio non protetto non deve eccedere 10 kJ m^{-2} per tempi di esposizione inferiore a 1000 secondi mentre per tempi di esposizione più lunghi, ma riferiti sempre ad una giornata lavorativa di otto ore, l'irradianza non deve superare 10 W m^{-2} .
- b) la IRPA-INIRC, ICNIRP (315÷400 nm). L'esposizione radiante incidente sull'occhio non protetto integrata nell'intervallo di otto ore lavorative non deve superare 10 kJ m^{-2} .

Per proteggere l'occhio dalla radiazione UVA, il tipo di approccio adottato dalla ACGIH differisce da quello adottato dalla IRPA-INIRC per tempi di esposizione superiori a 1000 s. In particolare, la ACGIH consente l'aumento dell'esposizione radiante in misura direttamente proporzionale al tempo di esposizione per esposizioni superiori a 1000 s.

I limiti di esposizione alla radiazione RUV definiti dall'ACGIH e dalla ICNIRP per occhi e pelle non protetti devono essere considerati assoluti e perciò mai superabili, nell'esposizione dell'occhio. Quest'organo non può infatti sviluppare risposte adattative di difesa, indotte dalla RUV, come invece accade per la pelle della maggior parte degli individui. Rispetto al danno cutaneo, i limiti vanno considerati alla stregua di riferimenti importanti che non escludono tuttavia eventuali "adattamenti o interpretazioni" nelle differenti condizioni di esposizione.

I limiti citati sono stati definiti anche sulla base dei valori soglia dell'eritema minimo (in letteratura spesso indicato con MED acronimo di Minimal Erythemal Dose) misurato in individui caucasici con debole

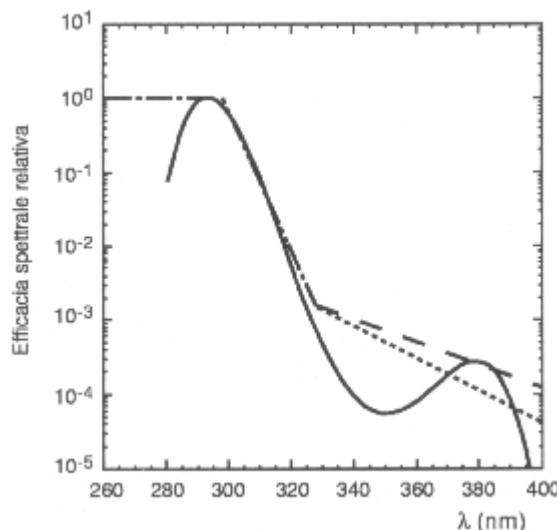
pigmentazione costitutiva. Nella popolazione sono presenti, anche se in percentuale molto modesta, alcuni individui particolarmente fotosensibili alla radiazione UV. Inoltre individui di fotosensibilità costitutiva media o medio-bassa possono manifestare, temporaneamente, stati di iperphotosensibilità indotta da cosmetici, farmaci e fitofotosensibilizzanti assunti per via topica o sistemica.

Nei casi ora richiamati il rispetto dei limiti di esposizione può non essere sufficiente a garantire la prevenzione di effetti acuti indesiderati e si rende perciò necessario approfondire le valutazioni e, nel dubbio, adottare, anche in via cautelativa, ulteriori precauzioni e misure di protezione.

I limiti di esposizione riportati in Tab. 1. sono il risultato dell'analisi approfondita e periodica della letteratura scientifica e della valutazione comparata delle soglie sperimentali degli effetti indotti dalla RUV, determinate sia su modelli animali sia sull'uomo. Il loro rispetto previene l'insorgenza di effetti quali l'eritema, la fotocheratite, la fotocongiuntivite e la cataratta da esposizione acuta (per i quali è possibile individuare una soglia di insorgenza) e gli effetti a lungo termine soprattutto fotoinvecchiamento.

Per questi motivi, se si espongono a lungo sotto l'esposizione solare, contribuisce a accumulare guadagni di probabilità.

Fra tutti i tipi di effetti, quello più conosciuto e più modesto è quello dovuto dalla pubblicità: può sembrare



il rischio di insorgenza indotti cutanea, nica).

Le radiazioni UV non sono di sicurezza assoluta. Limitare gli effetti acuti di un soggetto esposto a lungo termine anche la

: quello più conosciuto ha rilevanza maggiore fra l'altro che nell'eritema”;

L'eritema è importante perché è il più classico tra gli effetti a soglia provocati dall'esposizione acuta e può essere studiato e quantificato con esperimenti sull'uomo. La sua importanza tuttavia, dipende anche dal fatto che, pur essendo il tipico esempio di effetto deterministico, il suo spettro d'azione è un indicatore affidabile di fotosensibilità individuale rispetto anche ad effetti a lungo termine di altra natura (Fig. 6).

Fig. 6. Spettri d'azione: dell'eritema - - - della photocarcinogenesi cutanea nel topo ---- e della photoelastosi

Le azioni pratiche di protezione dalla RUV

Porsi alcune domande e dare ad esse risposta è una premessa necessaria per definire le azioni più idonee a realizzare la protezione operativa dalla RUV nelle diverse situazioni di esposizione.

Gli interventi di protezione sono infatti specifici in rapporto a: chi si vuole proteggere (lavoratori, popolazione), quali effetti si vogliono prevenire (deterministici, stocastici, della pelle, dell'occhio), caratteristiche e tipologie dell'esposizione (volontaria, involontaria, acuta, cronica, solare, da sorgenti artificiali), etc.

Elevato è il numero di lavoratori professionalmente esposti alla RUV, presenti anche in ambienti di lavoro molto diversi, che debbono essere tutelati mediante idonee misure di protezione.

Anche se il fine è lo stesso, le misure possono essere sensibilmente diverse, ad esempio nel caso di esposizione al sole e a sorgenti artificiali.

In generale per stabilire che cosa si deve fare è importante valutare il livello dell'esposizione radiante a cui può essere esposto il lavoratore. A tale scopo bisognerà acquisire alcuni dati essenziali quali: l'irradianza efficace nel sito di esposizione, la possibile durata dell'esposizione nell'arco della giornata lavorativa, la frequenza nel medio e lungo termine delle esposizioni, l'uso di dispositivi personali di protezione. Per una valutazione più completa può essere utile conoscere anche la sensibilità individuale alla RUV dei lavoratori coinvolti, quale sia il loro grado di percezione del rischio, il loro specifico livello di informazione e quali istruzione e prescrizione vengano loro fornite per minimizzare l'esposizione.

La sorgente di RUV "sole" è ubiquitaria, non può essere "accesa o spenta", o oggetto di misure tecniche dirette in rapporto alle attività e alle necessità umane. D'altra parte l'esposizione professionale al sole non va accettata come una immutabile fatalità rispetto alla quale si può fare poco o nulla.

L'esposizione "solare" dei lavoratori che operano in ambiente aperto nelle regioni di bassa e media latitudine, soprattutto nella stagione estiva, può risultare così elevata da richiedere attenta considerazione e l'adozione di misure semplici, ma efficaci, per ridurre l'esposizione entro valori accettabili.

L'ottimizzazione delle procedure e dei cicli di lavoro, l'uso di indumenti con elevato potere filtrante, cappello a larga tesa, occhiali da sole, creme filtranti (solari), se necessario, e la messa in opera di strutture ombreggianti anche mobili e poco costose, sono esempi di interventi pratici in grado di ridurre significativamente il valore dell'esposizione nel breve e nel lungo periodo.

Se l'esposizione del lavoratore è causata da sorgenti artificiali, per limitare o prevenire l'esposizione si possono adattare varie soluzioni tecniche quali:

- 1) il contenimento della sorgente all'interno di alloggiamenti schermanti;
- 2) l'uso, se necessario, di finestre di vetro o materiali plastici trasparenti nel visibile ma in grado di assorbire la RUV;
- 3) l'impiego di un interruttore sulla porta di accesso collegato con la sorgente (quest'ultimo dispositivo si è dimostrato molto valido nel prevenire l'esposizione accidentale alle RUV delle lampade germicide);
- 4) nelle lavorazioni che comportano l'esposizione dell'operatore alle radiazioni emesse da archi elettrici, torce al plasma, etc. (radiazione UV, visibile e infrarossa) la protezione si attua prescrivendo al lavoratore di utilizzare sempre: la maschera facciale munita di filtro idoneo oppure l'elmetto provvisto di filtro elettronico a cristalli liquidi; i guanti da

saldatore, indumenti filtranti e grembiule resistenti al calore. Nell'ambiente dove si effettuano le saldature il microclima dovrebbe essere predisposto per corrispondere alle predette esigenze. Una mappatura dei livelli di irradianza nell'area circostante l'arco può essere utile per delimitare eventuali zone di accesso limitato allo scopo di evitare esposizioni indebite ai lavoratori non direttamente coinvolti nelle operazioni di saldatura.

La protezione della popolazione

Proteggere la popolazione dalla RUV vuol dire elaborare una strategia idonea a ridurre soprattutto il rischio derivante da una eccessiva esposizione alla RUV solare.

Qualora una frazione significativa dell'esposizione sia di tipo involontario e prodotta da sorgenti artificiali, il riferimento ai limiti di esposizione previsti per i lavoratori non è appropriato e bisognerà perciò mettere in atto tutte le misure necessarie per ridurre a valori trascurabili l'emissione e

l'esposizione da dette sorgenti. Ad esempio le lampade alogene quando sono provviste di doppio involucro, quarzo-vetro e correttamente posizionate negli ambienti non danno luogo ad una esposizione significativa.

La protezione dalla RUV solare va definita partendo dai seguenti dati di fatto:

- a) il sole è una sorgente ubiquitaria che emette una quantità rilevante di RUV. Al suolo è presente soltanto la radiazione UV-B e UV-A le cui intensità dipendono dall'angolo solare, dalla copertura del cielo e dalla latitudine. A sua volta l'angolo solare varia con la latitudine la stagione e l'ora del giorno;
- b) la maggior parte delle persone desidera esporsi al sole, in particolare durante alcune attività ricreative. Solitamente l'esposizione volontaria è maggiore nei periodi in cui l'intensità della RUV solare è più elevata (le ore centrali della giornata nel periodo estivo). Non è trascurabile tuttavia anche l'esposizione "invernale" ad alta quota su terreni ricoperti dalla neve.

La protezione della popolazione che si espone volontariamente alla RUV solare non può prevedere l'applicazione dei limiti massimi di esposizione per varie ragioni. La natura e l'estensione dei rischi connessi con una eccessiva esposizione alla RUV solare nonché l'entità dei costi umani e sociali suggeriscono comunque l'adozione di misure adeguate. Per aumentare il livello di protezione bisognerà perciò convincere le persone a ridurre l'esposizione radiante complessiva ed evitare comportamenti a rischio quali, ad esempio, le esposizioni acute che provocano ustioni cutanee

(specialmente nei bambini e nei giovani). Questi due obiettivi possono essere raggiunti soltanto con la collaborazione attiva degli interessati. Gli strumenti che si sono dimostrati più efficaci allo scopo sono l'educazione e l'informazione.

L'esperienza di vari paesi mostra che le campagne di informazione sanitaria chiare e semplici, che hanno anche il pregio di essere poco costose, sono gli strumenti più adatti a convincere la popolazione che con qualche piccolo sacrificio e facendo più attenzione è possibile evitare i comportamenti più a rischio. Infatti si può soddisfare il legittimo desiderio di vivere all'aria aperta ed esporre il proprio corpo al sole riducendo in misura sostanziale i rischi per la propria salute. Anche nell'esposizione volontaria per finalità estetiche (abbronzatura della pelle) l'informazione e l'educazione sanitaria possono svolgere un ruolo positivo nel ridurre i rischi.

Ma ciò non è sufficiente. Il settore dovrebbe essere oggetto di una maggiore attenzione da parte delle autorità poiché le attuali norme che lo regolano non sembrano adeguate a garantire il necessario livello di protezione sia a chi si espone al trattamento sia a chi gestisce l'attività. Non si tratta di proibire o scoraggiare tali esposizioni ma di fornire al possibile "cliente" gli strumenti conoscitivi necessari per decidere con

coscienza e responsabilità.

Conclusioni

La protezione dalla radiazione ultravioletta solare o artificiale è una tematica di grande valenza sanitaria. Considerando il numero degli esposti, la gravità e la dimensione dei danni e i costi che l'eccessiva esposizione provoca, è sorprendente, la scarsa attenzione che ad essa è stata finora riservata. Tale constatazione si rafforza ancora di più quando, per paragone, si consideri il clamore spesso esagerato e le energie spese per la protezione in altri settori delle radiazioni non ionizzanti a fronte di rischi e costi sanitari di gran lunga inferiori.

Questa situazione forse sta cambiando, anche perché le sollecitazioni di organismi internazionali di indiscusso prestigio e autorità non possono essere ulteriormente ignorate (WHO 1994).

I segni confortanti di questa pur lenta evoluzione sono rappresentati dal testo del piano sanitario nazionale 1998-2000 e dal contenuto della relazione della commissione oncologica nazionale sulla prevenzione primaria dei tumori che individuano nella RUV un fattore fisico di rischio di cui è accertata la cancerogenicità e rispetto al quale vengono suggerite, idonee azioni di protezione.

BIBLIOGRAFIA

1. ACGIH, *Threshold limits values for chemical substances and physical agents in the workroom environment with intended changes for*, 1972.
2. AYALA F, in Fotodermatologia, di P. SANTOIANNI, 43-47, 1993, Il Pensiero Scientifico ed.
3. BRILLIANT L, GROSSET N, POKHEREL RP, KOLSTAD A, LEPROWSKY J, BRILLIANT G, HAWKS W, PARARAJASEGARAM R, *Association among cataract prevalence, sunlight hours, and altitude in Himalayas*, Am. J. Epidemiology, 1983, 118 (2), 250-264.
4. CEI (1998), *Sicurezza degli apparecchi elettrici d'uso domestico e similare*, CEI-EN 60335-2-27. Parte 2, Norme Particolari.
5. CEI (1988), *Sicurezza degli apparecchi elettrici d'uso domestico e similare*, CEI-EN 60335-1. Parte 1, Norme Generali.
6. CEI (1998), *Sicurezza degli apparecchi elettrici d'uso domestico e similare*, CEI-

EN 60335-2-27/A11. Parte 2, Norme Particolari.

7. CEI (1999), *Sicurezza degli apparecchi elettrici d'uso domestico e similare*, CEI-EN 60335-1/A13/A14. Parte 1, Norme Generali.
8. COGAN DG AND KINSEY VE, *Action spectrum of keratitis produced by ultraviolet radiation*, Arch, Ophtalm, 1946, 35, 660-677.
9. HAUSSER K, VAHLE W, *Wissenschaftliche Veroeffentlichungen des Siemens Konzern*, 1927, vol.6 (n.1), pp.101-120.
10. HOLMANN CDJ, GIBSON IM, STEPHENSON M AND AMSTRONG BK, *Ultraviolet irradiation of human body sites in relation to occupation and outdoor activity: field studies using personal UVR dosimeters*, Clin, Exp, Dermatol, 1983, 8, 269-277.
11. IARC, (1992), *Monographs on the Evaluation of Carcinogenetic Risks to Humans. Solar and Ultraviolet Radiation*, Vol. 55.
12. ICNIRP, (1986), *Guidelines on UV radiation exposure limits. (ICNIRP statement)*, Health Physics 71 (6), 978.
13. ICRP, (1977), *International Commission on Radiological Protection*, ICRP Publication 26, Oxford, Pergamon Press.
14. IRPA/INTERNATIONAL NON-IONIZING RADIATION COMMITTEE, (1985), *Guidelines on limits of exposure to UV radiation of wavelenghts between 180 nm and 400 nm (Coherent optical radiation)*, Health Physics 49, 331-340.
15. IRPA/INTERNATIONAL NON-IONIZING RADIATION COMMITTEE, (1989), *Proposed change to the IRPA 1985 guidelines on limits of exposure to ultraviolet radiation*. Health Physics 56 (6), 971-972.
16. KHLAT M, VAIL A, PARKIN M, GREEN A, *Mortality from melanoma in immigrants to Australia, variation by age at arrival and duration of stay*. Amer. J. Epidemiology, 1992, 135, 1103-1113.
17. MARIUTTI GF, *Protection of occupational exposed people from ultraviolet radiation*, in: *Environmental UV radiation, risk for skin cancer and primary prevention*, 1996, G. Fisher Stuttgart 195-212.
18. MARSHALL J, *Ultraviolet radiation and the eye*, in: PASSCHIER W,F, AND BOSNIJAKOVIC B, F, M, eds. "HUMAN EXPOSURE TO ULTRAVIOLET RADIATION: RISK AND REGULATIONS", 1987, Amsterdam Elsevier, 125-142.
19. MORISON W, *Effects of ultraviolet radiation on the immune system in humans*, J Photochem Photobiol, 1989, 50, 515-524.

20. NAKAYAMA Y, MORIKAWA F, FUKUDA M, HAMANO M, TODA K, PATHAK, MA, *Monochromatic radiation and its applications. Laboratory studies on the mechanism of erythema and pigmentation induced by psoralen*, in: FITZPATRICK TB ed. *Sunlight and man*, University of Tokyo Press, Tokyo, 1974, 591-611.
21. NIOSH, (1972), *Criteria for a recommended standard: occupational exposure to UV-radiation*, US Department of Health, Education and Welfare, NIOSH, HSM 73-11009, Washington D.C.
22. PARRISH JA, JAENICKE KF, ANDERSON RR, *Erythema and melanogenesis action spectra of normal human skin*, Photochem Photobiol, 1982, 36, 187-191.
23. PITTS DG, CULLEN AP, HACKER PD, *Ocular ultraviolet effects from 295 nm to 400 nm in the rabbit eye*, DHEW (NIOSH) Publication 1977, n.77-175, US Department of Health, Education and Welfare, Cincinnati, Ohio.
24. RUSSELL M AND GRUBER M, *Risk assessment in environmental policy-making*, Science 1987, 236, 286-290.

25. SLINEY DH, *The merits of an envelope action spectrum for ultraviolet exposure criteria*, Am Ind Hyg Assoc 1972, 33, 644-653.
26. STEINITZ R, PARKIN D, YOUNG J, BIEBER C, KOTZ L, *Cancer incidence in Jewish migrants to Israel, 1961-1981*, IARC Sci. Pub. 1989, 89.
27. WHO (1994), *Environmental Health Criteria 160, Ultraviolet Radiation*, p.352.

Misura della radiazione solare UV-B per la caratterizzazione dell'ambiente

ANNA MARIA SIANI

L'interesse per lo studio della radiazione UV al suolo è fortemente cresciuto negli anni novanta, in particolare dopo l'evidenza scientifica della diminuzione dell'ozono sopra le zone antartiche.

Fin dalla scoperta del "buco" dell'ozono in Antartide (Farman et al. 1985) nell'ambito della comunità scientifica vi è stato un graduale aumento di attenzione e di preoccupazione per le potenziali implicazioni ecologiche che potrebbero verificarsi a seguito di alterazioni dello strato di ozono stratosferico (Worrest et al 1989). Si stanno anche riscontrando aumenti di radiazione ultravioletta in superficie, come risultato di perdite di ozono nelle regioni artiche ed anche alle medie latitudini.

Vale la pena di tenere presente inoltre che, in aggiunta alla tendenziale lenta diminuzione dell'ozono, si verificano apprezzabili variazioni dell'ozono totale a scala temporale di qualche giorno che hanno anche influenza sull' irradianza UV in superficie (Siani, 1995).

Le proiezioni climatiche con modelli globali, nell'ipotesi di un prescritto aumento di gas serra, indicano che, in alcune regioni del globo, tra cui il Mediterraneo, tenderà ad aumentare la frequenza di situazioni meteorologiche associate ad ozono colonnare più basso e quindi ad irradianza UV maggiore.

La misura della radiazione UV si può considerare relativamente recente se confrontata con la misura di altri parametri ambientali e i siti dove si sono effettuate tali misure sono pochi e con una raccolta di misure di pochi anni, tali da non poter definire un reale "trend".

La radiazione UV

In latino "ultra" significa "oltre", per cui la radiazione ultravioletta (UV) è quella parte dello spettro elettromagnetico le cui lunghezze d'onda si trovano oltre l'estremità viola della zona spettrale del visibile.

La regione spettrale dell'UV si estende da 200nm fino a 400nm e si usa suddividere in tre sottoregioni UVC (200-315nm), UVB (280-315nm) UVA

(315-400nm). La radiazione UV rappresenta circa il 9% della radiazione solare all'apice dell'atmosfera, ma nel suo passaggio attraverso l'atmosfera viene fortemente attenuata, con il risultato netto che meno dell'1% della radiazione solare al suolo è nell'UVB e circa il 6-7% è nell' UVA.

La riduzione dell'UV è dovuta al potere di attenuazione dell'atmosfera, cioè all'assorbimento, diffusione o riflessione da parte dei costituenti atmosferici. Questi processi sono tutti funzione della lunghezza d'onda della radiazione in arrivo. L'ozono è uno dei fattori che maggiormente modula la quantità di radiazione UV al suolo. La radiazione UV viene assorbita nella regione spettrale 200-310nm (UVC e UVB) e più debolmente nella regione 310-350nm (UVA) dall'ozono stratosferico.

La radiazione che giunge in superficie subisce delle variazioni che dipendono dal tempo e dal luogo, al pari della radiazione solare globale

La variabilità della radiazione UV è determinata dagli effetti combinati di fattori geometrici (distanza Terra -Sole, declinazione solare, angolo zenitale), e da fattori atmosferici (ozono, aerosol, nubi, altri gas minori).

Accanto ad essi va tenuta in considerazione l'importanza delle caratteristiche locali del sito, come la quota che fa aumentare il flusso UV del 6% ogni chilometro e l'albedo (rapporto tra radiazione riflessa dalla superficie e radiazione incidente).

La determinazione del radiazione UV che arriva in superficie può effettuarsi tramite misure dirette, rilevatori a larga banda, rilevatori a banda stretta, dosimetri, spetroradiometri, o per mezzo di complessi modelli. Questi ultimi utilizzando valori di radiazione solare extraterrestre, proprietà ottiche dell'atmosfera e sua composizione, permettono di determinare il valore di irradianza nel luogo e tempo stabiliti. L'affidabilità dei risultati dipende naturalmente dalla bontà delle misure delle grandezze fisiche e chimiche che vi intervengono.

I rilevatori a larga banda (piranometri), utilizzano un filtro che consente di separare la componente UV dello spettro solare per farla incidere su uno strato sottostante ricoperto di fosforo, da cui origina radiazione visibile misurabile da un fotodiode. In questo modo viene misurato il valore di irradianza relativo ad un intervallo spettrale prescelto.

Gli strumenti usati in campo medico sono i dosimetri o biometri essi misurano gli effetti biologici dei raggi UV in termini Minimum Erythema Dose per ora (MED).

Gli spetroradiometri misurano il flusso di radiazione solare incidente, in corrispondenza di alcune lunghezze d'onda della regione ultravioletta e presentano una larghezza di banda spettrale relativamente stretta.

Uno dei rilevatori di questo tipo è lo spetroradiometro con filtro di tipo Eppley. La luce, entrata nell'ottica di ingresso, dopo aver attraversato un diffusore di quarzo o di teflon, giunge allo spettrometro che scandisce le lunghezze d'onda; generalmente un fotomoltiplicatore raccoglie il

segnalet in uscita relativo ad ogni lunghezza d'onda. Appartiene a questa categoria di strumenti lo spettrofotometro Brewer.

Attività del Dipartimento di Fisica dell'Università “La Sapienza” nel settore della radiazione UV

Il gruppo G-MET del Dipartimento di Fisica ha una esperienza consolidata nello studio della radiazione UV e nella modellistica climatologica.

In Italia osservazioni sistematiche di ozono totale e irradianza UVB (290-325nm) sono effettuate con sistematicità e regolarità fin dal 1992 (Siani et al., 1994). Queste misurazioni sono eseguite presso il Dipartimento di Fisica (Gruppo G-Met) dell'Università di Roma “La Sapienza” dove è installato lo spettrofotometro Brewer n.067, e presso il Centro di Ricerca ad Ispra (VA) (Brewer n.066). Entrambe queste apparecchiature sono sotto la responsabilità scientifica del gruppo G-Met.

Inoltre presso il gruppo G-Met è in funzione una stazione meteorologica che fornisce misure ancillari di temperatura, pressione atmosferica, radiazione solare globale ed ore di soleggiamento. Le informazioni fornite sono utili per avere una visione generale delle condizioni meteorologiche influenzanti la radiazione UV.

Si è effettuato uno studio sui i valori osservati di ozono e di irradianza UVB al fine di interpretare in termini fisici il campo di UV-B nei siti di Roma e di Ispra. Lo studio non è stato mirato alla definizione di un “trend” ma ad evidenziare il ruolo delle variazioni temporali di ozono di qualche giorno (cioè legate alle perturbazioni meteorologiche) sui valori di irradianza UVB. I risultati di questa analisi verranno presentati in sede congressuale.

Inoltre il Gruppo G-MET ha messo a punto un modello di trasferimento radiativo per il calcolo dell'irradianza UVB al suolo. Questo modello è stato applicato a numerosi siti in Italia. Il risultato di quest'ultimo lavoro ha portato alla prima mappatura della radiazione UVB in funzione dei parametri atmosferici sul territorio nazionale.

BIBLIOGRAFIA

1. FARMAN JC, , GARDINER BG, SHANKLIN JD, *Large losses of total ozone in Antarctica reveal seasonal ClO /NO_x interaction*, Nature, 315, 207-210, 1985.
2. SIANI AM, MUTHAMA N, PALMIERI S, “*Total ozone and UV-B behaviour in 1992/1993 at mid-latitude station*”, “*Stratospheric ozone depletion/UV-B radiation in the Biosphere*”, NATO ASI Series Vol.18, 255-262,1994.
3. SIANI AM, “*Attualita' sul monitoraggio dei raggi ultravioletti sull'ambiente*”, Gior. Ital. di Dermatologia e Venereologia, Vol.180, Supp.1 al N.2, 7-12, 1995.
4. WORREST RC et al, *Linkages between climate change and stratospheric ozone depletion*, Elsevier Science, 1989, 67-78

Diffusione delle strutture che utilizzano raggi ultravioletti a scopo terapeutico in Italia

PIERGIACOMO CALZAVARA PINTON

Le proprietà terapeutiche dell'irradiazione solare nei confronti delle malattie cutanee sono note fin dall' antichità. Il loro impiego clinico alle nostre latitudini è però ovviamente limitato dall' impossibilità di ottenere condizioni standard di irraggiamento sia per le variazioni stagionali dell' irradianza che per la mutevolezza metereologica. Progressi decisivi sono però stati ottenuti con la produzione di lampade in grado di emettere dosi biologicamente significative di radiazioni con lunghezze d' onda comprese nei diversi intervalli (UVB: 280-320 nm; UVA: 320-400 nm; UVA2: 320-340 nm; UVA1: 340-400 nm) di cui si compone lo spettro ultravioletto (UV).

Negli ultimi 20-30 anni, la fototerapia con UVB a banda larga (280-320 nm) e la fotochemioterapia con psoraleni e esposizioni UVA (320-400 nm) (PUVA terapia) si sono dimostrate presidi terapeutici di elevata efficacia e ragionevole tossicità per un numero crescente di indicazioni dermatologiche.

Per capire la diffusione dei centri in grado di fornire tali terapie e per valutarne l' orientamento in relazione a problematiche scientifiche tuttora aperte, abbiamo inviato nel 1991 (1) e nel 1998 un questionario a tutti i centri dermatologici universitari ed ospedalieri italiani.

Hanno collaborato a queste iniziative 68 centri nel 1991 e 66 nel 1998. Di questi ultimi 47 avevano risposto anche alla precedente indagine e 6 avevano iniziato l'attività nel periodo 1991-1998. Altri due centri hanno risposto di non poter partecipare all' indagine del 1998 in quanto l' attività era stata sospesa per carenze igienico sanitarie o di sicurezza degli ambienti di lavoro.

La distribuzione dei Centri di foto-(chemio)- terapia appare piuttosto omogenea sul territorio nazionale e proporzionale al numero dei residenti (Tab.1) con una diffusione del tutto analoga a quanto osservato recentemente da analoghe indagini svolte in Inghilterra (2) e in Svezia (3).

Tab. 1. Distribuzione dei Centri di Fototerapia e Fotochemioterapia in Italia

	1991	1998
Nord	39	30
Centro	17	17
Sud-Isole	12	17

Nel 1991 solo due Centri erano dotati esclusivamente di apparecchiature con lampade alogeno metalliche, 51 possedevano solo apparecchiature con lampade fluorescenti e 15 entrambe.

I Centri recensiti nel 1998 dichiarano un orario di attività (Tab. 2) più ampio e un numero di pazienti trattati superiore (Tab. 3) di quanto riferito nel 1991. Nei centri con maggior numero di pazienti e con un orario di apertura più ampio, il trattamento era effettuato da personale paramedico mentre, nei centri più piccoli dal personale medico.

Tab. 2. Ore giornaliere di apertura

	< 2	2-4	4-6	6-8	> 8
Anno 1991 (n=64)	17.5 %	23.4 %	31.8 %	21.2 %	6.1 %
Anno 1998 (n=64)	9.1 %	15.2 %	33.3 %	33.8 %	9.6 %

Tab. 3. Numero settimanale di pazienti.

	< 50	51-100	101-150	151-200	201-250	> 250
Anno 1991 (n=64)	24.7 %	28.2 %	15.2 %	6.1 %	7.6 %	18.2 %
Anno 1998 (n=64)	25.8 %	22.7 %	9.1 %	10.6 %	12.1 %	19.7 %

La psoriasi è l'unica indicazione al trattamento unanimemente segnalata da tutti i centri in entrambe le indagini.

Tuttavia sono state segnalate importanti differenze nel protocollo di trattamento. Nel 1991, 46 centri partecipanti dichiararono di aver adottato il protocollo dell' European Cooperative Clinical Trial (4 sedute settimanali, dose iniziale determinata sulla base del fototipo e un unico incremento settimanale) (4), 14 quello dell' US Cooperative Clinical Trial (3 sedute settimanali con dose iniziale determinata sulla base del fototipo e cauti incrementi di entità predeterminata) (5) e 5 entrambi.

Curiosamente, tuttavia, solo 23 centri dichiararono di eseguire sempre la determinazione della dose minima fotochemiotossica prima del trattamento mentre 32 talvolta e 10 mai.

Il numero di centri in cui si pratica una terapia di mantenimento con RUV dopo aver ottenuto la guarigione clinica della dermatosi trattata è in diminuzione: 43 nel 1991 e 14 nel 1998. Nel 1991, la terapia di mantenimento dopo PUVA terapia era effettuata con UVB a banda larga in 11 centri. Questo atteggiamento era tuttavia scomparso nel 1998.

Per quanto riguarda le associazioni terapeutiche 12 centri nel 1991 dichiararono di somministrare etretinato prima di esposizioni PUVA (RePUVA) o UVB (ReUVB), 36 la terapia di Goeckermann (coal tar +UVB). In due casi, PUVA non veniva effettuato: in uno venivano irradiati solo UVA, nell' altro i pazienti erano trattati solo con bath-PUVA.

In corso di PUVA terapia, 3 centri ritenevano opportuno associare sempre steroidi locali, 24, al contrario, mai. La maggioranza dei centri (35) valutava invece caso per caso l' opportunità o meno di tale associazione.

La PUVA terapia viene utilizzata anche per il trattamento di altre dermatosi (tab. 4) con sostanziali differenze tra quanto osservato nel 1991 e nel 1998. In particolare emerge che un numero maggiore di Centri utilizza la PUVA terapia nel trattamento della vitiligine mentre, al contrario, altre indicazioni, quali lichen planus, prurito sine materia, prurito uremico, orticaria pigmentosa e pitiriasi lichenoide sono trattate con frequenza minore.

Tab. 4. Indicazioni cliniche al trattamento con PUVA terapie adottate nei diversi Centri.

	1991 (n=65)	1998 (n=66)
Psoriasi	100%	100%
CTCL	95.5 %	87.8 %
Vitiligine	57.6 %	86.4 %
Dermatite atopica	74.2 %	78.8%
Alopecia areata	71.2 %	60.6 %
Lichen planus	57.6 %	18.2 %
Prurito sine materia	27.3 %	4.5 %
Prurito urticante	27.3 %	9.1 %
Fotodermatosi	22.7 %	10.6 %
Orticaria pigmentosa	23.1 %	9.1 %
Pitiriasi lichenoides	18.9%	4.5%
DAC	10.8 %	1.5 %
Acne	10.8 %	0

Inoltre abbiamo ricevuto sporadiche segnalazioni sull' uso della PUVA terapia nel trattamento di Pitiriasi Versicolor acromizzante, granuloma anulare, eczematidi, dermatite seborroica e lichen amiloidosico nel 1991 e granuloma anulare, amiloidosi, sarcoidosi, orticaria cronica, prurigo nodulare, orticaria fisica, morfea, nel 1998.

Per quanto riguarda le modalità di somministrazione degli psoraleni, 4 centri nel 1991 e 8 nel 1998 utilizzavano la metodica bath-PUVA per il trattamento di lesioni estese all' intera superficie corporea. Inoltre nel 1998, 21 centri utilizzavano bath-PUVA limitata a mani e piedi per il trattamento della psoriasi palmo-plantare (tab. 5).

Tab. 5. Percentuale di pazienti trattati con somministrazione orale, applicazione locale a tutta la superficie corporea o limitata a palme e piante nei centri di fototerapia partecipanti alla nostra indagine (n=64)

Percentuale di pazienti	0%	1-25%	26-50%	51-75%	76-99%	100%
PUVA	0	3	3	2	16	40
Bath-PUVA	56	5	1	1	1	0
Bath-PUVA palme/piante	43	18	2	0	1	0

Nella indagine svolta nel 1998 abbiamo poi osservato un elevato interesse per la possibile disponibilità di nuove molecole fotosensibilizzanti e nuove formulazioni proposte in questi anni dalla ricerca fotodermatologica (Tab. 6).

Tab. 6. molecole fotosensibilizzanti e loro formulazioni ritenute un progresso in PUVA terapia di cui si chiede la commercializzazione in Italia.

5-MOP cristallino in compresse o liquido in capsule gelatinose	23
8-MOP liquido in capsule gelatinose	12
TMP cristallino in compresse	4
Kellina cristallina in compresse	3
8-MOP in soluzione per applicazioni locali	23
TMP in soluzione per applicazioni locali	1
Angelicina in crema	2
Fenilalanina in crema	1

5-MOP in compresse, 8-MOP o 5-MOP in capsule gelatinose e le soluzioni per bath-PUVA sono disponibili in quasi tutti i paesi CEE e negli Stati Uniti ma non nel nostro Paese. Al contrario, in Italia negli ultimi anni si sono riscontrate notevoli difficoltà anche nell'acquisto di 8-MOP e TMP cristallino in compresse, unici fotosensibilizzanti e unica preparazione farmaceutica attualmente registrati in Italia.

Per queste difficoltà ad ottenere non solo le nuove formulazioni ma anche quelle già registrate, l'uso della PUVA terapia ha subito una vistosa diminuzione nei 5 centri intervistati in cui, in questi anni, si sono rese disponibili alternative fototerapeutiche, quali la bath-PUVA e la fototerapia con lampade UVB a banda stretta, che per la maggior parte delle indicazioni presentano un' efficacia simile (Tabella 7).

Tab. 7. Percentuale di pazienti trattati con diversi trattamenti nei 5 centri attrezzati per eseguire tutte le alternative considerate: PUVA con somministrazione orale o locale di psoraleni e UVB a banda larga ed a banda stretta.

	1990	1999
PUVA	70%	20%
BATH-PUVA	0%	5%
UVB a banda larga	30%	5%
UVB a banda stretta	0%	70%

- In conclusione, i nostri dati paiono giustificare le seguenti affermazioni:
- il numero dei Centri di Fototerapia e Fotochemioterapia è uniforme sul territorio nazionale e del tutto adeguato e paragonabile a quanto osservato da altri autori nel Regno Unito ed in Svezia;
 - esistono tuttavia importanti differenze negli orari di apertura e nel numero di pazienti trattati dai vari centri. Questo può essere riferito sia a valutazioni cliniche, quali la preoccupazione per eventuali effetti collaterali e una diversa valutazione dell' efficacia dei trattamenti, che a problemi organizzativi quali la disponibilità di personale paramedico;
 - laddove disponibili, la bath-PUVA e la fototerapia con lampade UVB a banda stretta hanno sostituito in molti casi la PUVA terapia. Tuttavia in molte indicazioni cliniche le due terapie appaiono complementari e non sovrapponibili;
 - la mancata registrazione di 5-MOP e di 8-MOP in soluzioni liquide in capsule gelatinose o in soluzioni per uso topico, limita l' uso della PUVA terapia e soprattutto impedisce ai pazienti italiani la disponibilità di terapie di notevole efficacia e sicurezza.

BIBLIOGRAFIA

1. CALZAVARA-PINTON PG, RASTRELLI M, CARLINO A et al, *PUVA treatment of psoriasis in Italy*, Br J Dermatol 1992; 127:548
2. FARR PM, DIFFEY BL, *PUVA treatment of psoriasis in the United Kingdom*. Br J Dermatol 1991;124:365-7
3. LINDELÖF B, SIGURGEIRSSON B, *PUVA treatment in Sweden*, Acta Derm Venereol 1992; 71:3-6
4. HENSELER T, WOLFF K, HÖNIGSMANN H, et al, *Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. The European PUVA study: a cooperative study among 18 European Centres*. Lancet 1981;i:853-7
5. MELSKI J, TANENBAUM L, PARRISH JA, et al, *Oral methoxsalen photochemotherapy for treatment of psoriasis: a cooperative clinical trial*. J Invest Dermatol 1977; 68:

Livelli di esposizione in alcuni ambienti di lavoro e in alcuni centri di abbronzatura artificiale della pelle nella provincia di Trento

GIANNI MARIUTTI, ANGELO GIOVANAZZI

Vari processi produttivi di rilevante importanza tecnologica ed economica comportano l'emissione, deliberata o come sottoprodotto, di radiazione ultravioletta (RUV).

Nelle attività industriali ed artigiane sono impiegate in gran numero varie apparecchiature per la saldatura dei metalli mediante arco elettrico (saldatrici elettriche). Nei Paesi ad elevato sviluppo industriale si stima che la frazione di lavoratori impiegati come saldatori sia approssimativamente 0,5÷ 1% degli occupati.

In Italia perciò il numero dei saldatori dovrebbe essere compreso fra circa 10^5 e $2 \cdot 10^5$ unità.

Se si considera che esistono altri tipi di sorgenti artificiali di RUV diffusamente impiegate in altre attività industriali ed artigiane (sterilizzazione, fotoincisione, fotopolimerizzazione, etc.), nelle strutture sanitarie (trattamenti di varie patologie cutanee), nei laboratori di ricerca e che il lavoro svolto in ambiente aperto (agricoltura, pesca, costruzione e manutenzione di edifici e strade, etc.) comporta necessariamente l'esposizione alla RUV di origine solare, appare evidente che nell'ambito più generale della protezione dei lavoratori, la protezione dalla RUV è una tematica di notevolissima rilevanza anche se, bisogna ammetterlo, spesso non è stata considerata con la necessaria attenzione.

Fra tutte le sorgenti di radiazione ottica non coerente utilizzate nell'industria gli archi di saldatura sono certamente le più pericolose.

L'emissione di radiazione (infrarossa, visibile e ultravioletta) dagli archi di saldatura è di norma molto intensa. In particolare la RUV viene emessa in un ampio intervallo spettrale che comprende UV-A, UV-B e UV-C fino al limite di assorbimento dell'aria.

Ciò dipende dal fatto che nell'arco si raggiungono temperature corrispondenti a quella dello spettro solare oltre l'atmosfera terrestre (6000°

K). Di conseguenza lo spettro di emissione si estende a valori inferiori alla lunghezza d'onda di taglio dello spettro solare al suolo \approx 290 nm e pertanto le componenti di lunghezza d'onda inferiore a 243 nm interagendo con l'ossigeno dell'aria produrranno ozono determinando, in alcuni casi, concentrazioni locali superiori al limite per gli ambienti di lavoro.

I valori dell'irradianza e dell'irradianza spettale misurati in prossimità dell'arco dipendono dai parametri caratteristici dei diversi processi di saldatura (MIG, TIG, MAG rispettivamente acronimi di: Metal Inert Gas, Tungsten Inert Gas, Metal Active Gas).

I principali sono: l'intensità di corrente dell'arco, la composizione del metallo di apporto (filo, bacchetta, elettrodo di riporto) e del metallo della base, la composizione del gas schermante (anidride carbonica, argon, etc.).

Le sorgenti di RUV impiegate nel trattamento della pelle per scopi estetici (abbronzatura della pelle) sono molto diffuse nel nostro paese. Nel corso degli ultimi vent'anni il numero delle persone che, prevalentemente per ragioni psicologiche, espongono saltuariamente o regolarmente la loro pelle ai "raggi invisibili" delle lampade abbronzanti distesi o sui cosiddetti lettini solari o rilassati su comode poltrone provviste di applicatori facciali è cresciuto in misura raggardevole.

Il fascino esercitato dalla "tintarella", simbolo di vacanze ai tropici, di attività sportive e ricreative svolte all'aria aperta, è evidentemente molto forte.

Il mercato offre vari dispositivi per produrre l'abbronzatura della pelle mediante RUV. Sono disponibili lampade per un impiego domestico, tuttavia i solarium, i centri di estetica, le palestre e gli alberghi di lusso sono i luoghi più frequentati per acquisire l'abbronzatura.

Due sono i principali tipi di sorgenti di RUV impiegate nei trattamenti estetici: 1) lampade fluorescenti, 2) lampade a vapori di mercurio ed alogenuri metallici ad alta pressione. Le seconde, soprattutto se utilizzate per il trattamento della faccia, sono provviste di un filtro adatto a rimuovere la radiazione UV-C ed in parte anche la radiazione UV-B.

In questi ultimi anni si è manifestata una progressiva tendenza ad utilizzare sorgenti radianti che emettano quasi esclusivamente UV-A. Allo scopo vengono impiegate sia lampade fluorescenti particolari sia lampade a scarica ad alta pressione provviste di filtri speciali che assorbono completamente la radiazione UV-C e UV-B.

Poiché la radiazione UV-A è ordini di grandezza meno efficace della UV-B nel produrre l'abbronzatura, il numero o la potenza delle lampade deve essere adeguato affinché l'intensità della radiazione UV-A emessa sia sufficiente a realizzare l'effetto desiderato in un tempo ragionevole. Di solito l'irradianza (W/m^2) UV-A prodotta da dette apparecchiature può risultare anche un ordine di grandezza superiore al valore massimo

dell'irradianza solare UVA misurata alla latitudine media dell'Italia alla fine di giugno con il cielo sereno.

Sono state effettuate misure di irradianza in tre aziende metallurgiche, in due centri di estetica ed in un albergo. Come mostrano i risultati dell'indagine svolta dagli autori, (1) nella Provincia di Trento il numero dei centri di abbronzatura artificiale della pelle è notevole. Inoltre molti alberghi, soprattutto quelli di lusso, mettono a disposizione dei clienti "lettini solari" e lampade abbronzanti per rendere più gradevole il loro soggiorno, in particolare quando le condizioni meteorologiche sono avverse alle attività ricreative all'aperto.

Finalità del lavoro svolto

Il lavoro sperimentale sul campo, i cui risultati sono qui di seguito riportati, è stato svolto in un tempo molto limitato anche per non interferire significativamente con le attività produttive interessate ed è stato effettuato allo scopo di valutare e verificare:

- 1) i livelli di esposizione possibile nelle diverse tipologie di impiego delle sorgenti radiantì;
- 2) le misure di protezione adottate per prevenire o ridurre il rischio per i lavoratori coinvolti professionalmente e per i cittadini che si espongono volontariamente alla RUV;
- 3) il grado di attenzione e sensibilità rispetto ad un tipo di rischio che spesso è sottovalutato anche perché non sempre la sua natura è ben compresa.

Per effettuare le misure di irradianza erano disponibili un radiometro IL 730 provvisto di sonda attinica ed eritemigena ed uno spettroradiometro IL 700 A, entrambi prodotti dalla International Light USA.

A causa del poco tempo disponibile e di varie difficoltà tecniche e logistiche si è dovuto rinunciare alle misure di irradianza spettrale e quindi, in questa prima fase, che non esclude successivi approfondimenti, sono state eseguite misure di irradianza efficace con il solo radiometro attinico IL 730.

Detto strumento, corredata di un sensore mod. SEE 240, ha una risposta angolare coseno ed una risposta spettrale relativa che approssimativamente si sovrappone allo spettro di danno (curva di efficacia del danno da esposizione acuta per occhi e pelle non protetti) definito dalla ACGIH e ICNIRP (rispettivamente acronimi di American Conference of Governmental Industrial Hygienists e International Commission on Non Ionizing Radiation Protection).

E' noto che il limite occupazionale dell'esposizione radiante definito da ACGIH e ICNIRP è di 30 joule/m² efficaci per ogni singola giornata di

lavoro di 8 ore (2). Lo strumento impiegato può misurare direttamente o l'irradianza efficace watt/m² o l'esposizione radiante joule/m². Nel secondo caso è possibile anche determinare il valore dell'esposizione radiante nell'arco delle 8 ore di lavoro.

Il rapporto fra il limite ed il valore misurato dall'irradianza efficace definisce il tempo massimo (T) di esposizione nell'area della giornata.

$$T(s) = \frac{\text{Limite (J/m}^2\text{)}}{\text{Irradianza efficace (W/m}^2\text{)}} \quad T(s) = \frac{30}{\text{Irr. (eff.)}}$$

I risultati sperimentali negli impianti industriali

a) Stabilimento metalmeccanico di piccole dimensioni

Come è mostrato nella Fig. 2. di pag. 70, le misure sono state effettuate nei pressi di un apparato automatico di saldatura MIG durante un normale processo di saldatura.

I parametri di saldatura erano: corrente dell'arco 23 A, gas di protezione 92% Argon 8% Anidride Carbonica, Elettrodo di filo di acciaio ramato da 1 mm, base di acciaio dolce.

Nelle posizioni di misura (1,2,3,4,5) indicate in fig.1 sono stati misurati i valori di irradianza efficace a cui corrispondono i tempi massimi di esposizione, riportati in Tab. 1.

Tab. 1. Valori di irradianza efficace e tempi massimi di esposizione

Posizione	Irr.eff. (W/m ²)	T max (s)
1	130	≤ 0,25
2	34	≤ 1
3	9	≤ 3,5
4	1,6·10 ⁻²	2·10 ⁻³
5	da 1,6·10 ⁻³ a 1,6·10 ⁻²	da 2·10 ⁻⁴ a ≤ 2·10 ⁻²

Le misure nei punti 1, 2 e 3 sono state effettuate con lo schermo mobile sollevato e la sonda posizionata alla stessa altezza dell'arco ed allineata in

modo da essere colpita dalla radiazione diretta proveniente dell'arco. Il valore misurato nel punto 4, ottenuto con lo schermo abbassato fino a 100 cm dal suolo e la sonda posizionata a 60 cm di altezza, è dovuto alla radiazione diffusa dai fumi di saldatura e riflessa dal piano di lavoro, dallo schermo e dal pavimento.

b) Stabilimento industriale di medie dimensioni nel quale operano varie saldatrici: MIG, TIG e Laser.

Le operazioni di saldatura coinvolgono direttamente una decina di operai e vengono effettuate su varie parti meccaniche prevalentemente di acciaio inossidabile.

Quasi tutte le saldatrici sono provviste di schermi mobili, trasparenti alla luce visibile ma in grado di filtrare la RUV. In alcune postazioni il movimento dell'arco veniva comandato automaticamente da un braccio meccanico collegato ad una apparecchiatura elettronica. Gli schermi non sempre racchiudevano completamente l'arco e quindi nella zona occupata dal lavoratore erano presenti dei fasci di radiazione ("spifferi").

Le misure di irradianza sono state effettuate nei volumi accessibili ai lavoratori e si riferiscono alla situazione peggiore riscontrata nelle diverse postazioni. Alcuni operatori portavano degli occhiali protettivi, altri invece ne erano sprovvisti anche perché mentre la macchina effettuava automaticamente la saldatura preparavano e disponevano i pezzi successivi da saldare.

In Tab. 2 sono riportati i risultati delle misure eseguite nel suddetto stabilimento su saldatrici MIG.

Tab. 2. Valori di irradianza efficace e tempi massimi di esposizione

Saldatrice	Corrente arco (A)	Irr.eff. (W/m ²)	T max (s)
1	40	2,5	12
2	140	2,3	13
3	90	3	10
4	90	0,45	70

c) *Industria medio-piccola*

Nello stabilimento in questione cinque saldatrici MIG, posizionate a breve distanza fra loro, sono inserite in una catena di produzione. Le operazioni di saldatura sono ripetitive e la loro frequenza è determinata dalla velocità di avanzamento della catena. La saldatura viene effettuata su pezzi meccanici di acciaio dolce. Due coppie contrapposte di saldatrici eseguono le operazioni di saldatura automaticamente e gli archi sono stati parzialmente racchiusi mediante una piccola cabina e schermi di tela gommata. Per ogni coppia di apparecchiature un lavoratore era addetto al controllo della lavorazione. Una saldatrice veniva utilizzata manualmente da un operatore posizionato "a valle" nella catena il quale era protetto da tuta, grembiule e maschera con filtro attinico.

Nella prima tipologia d'impiego le misure di irradianza efficace sono state eseguite nel volume occupato abitualmente dai due operatori mentre nella seconda, ad una distanza di 2 ÷ 3 metri dall'arco per valutare soprattutto il rischio per altri lavoratori presenti ma non coinvolti nelle operazioni di saldatura.

Tab. 3 Valori di irradianza efficaci e tempi massimi di esposizione

Saldatrice	Corrente arco (A)	Irr.eff. (W/m ²)	T max (s)
coppia	300 A	da 0,06 a 0,015	da 500 a 2000
singola	300 A	da 0,025 a 0,01	da 1200 a 3000

I risultati sperimentali nei "solarium"

a) *Primo centro per trattamenti estetici della pelle*

In detto cento sono state effettuate misure di irradianza efficace su tre diverse apparecchiature, un lettino di vecchia concezione, probabilmente utilizzato in precedenza per trattamenti terapeutici, un sistema a tre lampade per l'abbronzatura facciale, e un lettino solare per l'abbronzatura integrale provvisto di tubi fluorescenti e di lampade UVA ad alta pressione.

Lettino di vecchia concezione.

Il sistema è composto da un lettino e da sei lampade a vapori di mercurio a media pressione con bulbo di quarzo . Le lampade ancorate sul soffitto della stanza sono posizionate sulla verticale del lettino 130 cm circa al di sopra del piano d'appoggio.

Con soltanto tre lampade funzionanti (le restanti tre non si sono accese) i valori di irradianza misurati appoggiando la sonda sulla superficie del lettino sono risultati compresi fra 1 e 1,5 W/m² a cui corrispondono tempi massimi di esposizione di 30 e 20 s rispettivamente.

Poltrona corredata di un sistema di abbronzatura facciale con tre lampade UV-A ad alta pressione.

Con la sonda posizionata in modo da simulare l'esposizione dell'occhio del cliente sono stati misurati valori d'irradianza efficace compresi fra 0,14 e 0,18 W/m² a cui corrispondono tempi massimi di esposizione di circa 200 s.

Lettino solare per l'abbronzatura integrale del corpo.

E' provvisto di 4 lampade UV-A ad alta pressione posizionate in corrispondenza della testa del cliente e di 38 tubi fluorescenti (21 sopra e 17 sotto) da 100 W ciascuno.

I valori di irradianza efficace misurati sono risultati compresi fra 0,15 e 0,07 W/m² a cui corrispondono tempi massimi di esposizione compresi fra 200 e 400 s circa.

b) Secondo entro per trattamenti estetici della pelle

Lettino solare con possibilità di irradiare dall'alto e di lato.

E' provvisto lateralmente di 4 lampade UV-A alta pressione da 400 W ciascuna e da 10 lampade UV-A alta pressione poste su una calotta sagomata sovrastante il piano del lettino.

I valori di irradianza efficace misurati nel volume abitualmente occupato del cliente che si sottopone al trattamento sono risultati compresi fra 0,01 W/m² e 0,035 W/m² a cui corrispondono tempi massimi di esposizione di 300 e 80 s rispettivamente.

Sistemi per l'abbronzatura facciale.

Sono state eseguite le misure di irradianza efficace in corrispondenza del volume presumibilmente occupato dalla testa del cliente su due differenti apparati provvisti ognuno di due lampade UV-A ad alta pressione.

Benché le apparecchiature fossero state fabbricate da due costruttori diversi e a notevole distanza di tempo l'una dall'altra, i valori misurati di irradianza efficace sono risultati uguali, 0,1 W/m², a cui corrispondono

tempi massimi di esposizione di 300 s.

c) *Albergo*

I clienti dell'albergo possono utilizzare un lettino solare per l'abbronzatura integrale del corpo. L'apparecchiatura è provvista di 10 + 10 lampade fluorescenti da 100 W ciascuna.

Il valore massimo dell'irradianza efficace misurata nel volume di trattamento è risultato $0,025 \text{ W/m}^2$ a cui corrispondono tempi massimi di esposizione di 1200 s.

Conclusioni

Il lavoro svolto conferma in larga misura i dati ottenuti da altri in precedenza (3) (4) (5). Gli archi di saldatura sono sorgenti di RUV in grado di provocare danni su occhi e pelle non protetti in tempi molto brevi.

Dette sorgenti possono rappresentare una fonte di rischio anche per i non saldatori quando questi operino in prossimità dell'arco e non sono protetti da occhiali ed indumenti idonei.

In generale si è osservato che la conoscenza e la comprensione dei possibili rischi connessi con l'esposizione alla RUV è piuttosto carente tra i lavoratori. Tutti i saldatori erano a conoscenza dei possibili effetti sull'occhio, alcuni avevano "sperimentato" almeno una volta la fotocheratocongiuntivite a seguito di esposizione non protetta. I possibili effetti a lungo termine di natura non deterministica non erano conosciuti.

Ovunque è stato riscontrato un notevole spirito di collaborazione ed un desiderio sincero di maggiore conoscenza dei problemi di protezione connessi con l'impiego di sorgenti che emettono RUV.

I risultati delle rivelazioni effettuate nei centri dove si pratica l'abbronzatura della pelle mediante sorgenti artificiali di RUV mostrano una situazione più complessa che deve essere valutata anche alla luce delle seguenti considerazioni.

La maggior parte degli operatori dei centri estetici ritiene che le caratteristiche e le modalità di impiego delle apparecchiature da essi utilizzate per abbronzare non comportino rischi significativi per i clienti e per se stessi. Quando è stato chiesto loro da dove traessero tali certezze si è constatato che le fonti di informazione più significative erano costituite dalla pubblicità distribuita dei produttori di apparecchiature, da articoli di giornale e da pubblicazioni delle organizzazioni professionali.

La conoscenza delle apparecchiature, in particolare delle caratteristiche tecniche rilevanti ai fini del rischio e della sua minimizzazione è risultata piuttosto scarsa. Per la maggior parte delle apparecchiature le istruzioni

tecniche non erano più disponibili, ma ciò non era considerato un fatto rilevante poiché le stesse erano affidate al tecnico della manutenzione periodica che “si faceva carico di tutti i problemi”.

Le misure di esposizione eseguite sono da considerarsi preliminari, tuttavia i valori misurati e le situazioni al contorno meritano di essere ulteriormente approfondite anche con l’impiego di altra strumentazione. E’ evidente che questo particolare settore della protezione non può essere ulteriormente tracurato e abbandonato a se stesso: gli autori ritengono urgente che la struttura sanitaria pubblica, attraverso tutte le sue articolazioni, intervenga adeguatamente al fine di correggere e sanare le attuali lacune e carenze.

BIBLIOGRAFIA

1. GIOVANAZZI A, MALESANI F, MARIUTTI GF, *Le indagini ambientali ed analisi dell’organizzazione sanitaria nelle strutture di cosmesi 199. atti del presente Convegno.*
2. ICNIRP (1996), *Guidelines on UV radiation exposure limits. (ICNIRP statement).* Health Physics 71 (6), 978.
3. MARIUTTI GF, MATZEU M, *Measurement of Ultraviolet Radiation in Welding Processes and Hazard Evaluation;* in: Human Exposure to Ultraviolet Radiation, Risk and Regulations; p.387-390, 1987 W.F. Posschier, B.F.M. Bosnjakovic eds. Excerpta Medica.
4. COX CWJ, *Ultraviolet Irradiance Levels in Welding Processes;* in: Human Exposure to Ultraviolet Radiation, Risk and Regulations; p.383-386, 1987, W.F. Posschier, B.F.M. Bosnjakovic eds. Excerpta Medica.
5. ERIKSEN P, *Measurement of Welding Arcs and Plasma Arcs,* in: Light, lasers and Synchrotron Radiation, a Health Risk Assessment; p.157-168. M.Grandolfo, A.Rindi e D.H.Sliney eds.1991 Plenum B Series vol.242.

La prevenzione dei danni da raggi ultravioletti nelle strutture di diagnosi e cura

GIUSEPPE ZUMIANI, LUCA CASTELLANI

I motivi che inducono alla prevenzione nei confronti delle radiazioni ultraviolette (RUV) sono sia di ordine deontologico che di ordine giuridico.

A prescindere dalle motivazioni etiche di buona pratica medica, le argomentazioni giuridiche si basano su alcuni articoli del Codice Civile che così recitano:

- art. 2087: "...l'imprenditore è tenuto ad adottare...le misure...necessarie a tutelare l'integrità fisica e la personalità morale dei prestatori di lavoro...";
- art. 437: "...chiunque omette di collocare impianti, apparecchi o segnali destinati a prevenire disastri o infortuni sul lavoro, ovvero li rimuove o li danneggia, è punito...".

Mentre l'art. 2087 responsabilizza solo il datore di lavoro, l'art. 437 si rivolge al comportamento del lavoratore, la cui responsabilità professionale viene ulteriormente sottolineata dal :

- D.P.R. 27 Aprile 1955, n° 547, che recita: "...i lavoratori devono: usare con cura...segnalare immediatamente...le defezioni...le altre eventuali condizioni di pericolo...non rimuovere o modificare...non compiere di propria iniziativa operazioni non di loro competenza...".

La tematica specifica alle radiazioni ultraviolette viene affrontata dal:

- D.P.R. 19 Marzo 1956, n° 303 che all'art. 22 così recita: "Protetti devono essere i lavoratori contro le radiazioni ultraviolette mediante occhiali, schermi e indumenti idonei".

Nella nostra U.O. le apparecchiature eroganti RUV sono singolarmente protette da tende così da impedire una contaminazione ultravioletta dell'ambiente in cui staziona l'operatore sanitario. Inoltre, durante l'esposizione del personale alle RUV (come può avvenire, per esempio, al momento della misurazione periodica dell'emissione UV delle lampade) si provvede a una protezione del tegumento e dell'occhio con tuta, guanti, copricapo e occhiali appositamente studiati.

Come si nota, dunque, le occasioni di esposizione alle RUV, per quanto riguarda i lavoratori, sono assolutamente minime e, nella pratica corrente, si riducono all'atto della valutazione della dosimetria delle apparecchiature,

momento in cui, comunque, l'operatore è completamente schermato.

Si può quindi concludere che il rischio a cui è sottoposto il lavoratore è, nelle condizioni operative che abbiamo esposto, praticamente nullo.

Una problematica importante riguarda invece la prevenzione del danno nei fruitori della terapia ultravioletta, cioè nei pazienti, per i quali è necessario capire da quali radiazioni e metodiche terapeutico-diagnostiche provenga il danno e come quest'ultimo si esplichi.

Tipologia del danno

Le RUV di interesse medico vengono convenzionalmente suddivise in base alla loro lunghezza d'onda in UVA (320-400nm) e UVB (290-320nm).

Possono essere utilizzate in terapia come tali o in associazione a farmaci (psoraleni) somministrati per via sistemica (PUVA) o applicati localmente ("cream" – "paint" – "bath" – PUVA).

Le lampade utilizzate nella nostra U.O. sono sia di tipo UVA sia UVB. Le prime hanno un "range" di emissione di 320-390 nm, con picco a 350-360 nm. Le seconde un "range" di 290-350 nm con picco a 311 nm, che sembra essere poi quello di maggior efficacia nel trattamento della psoriasi.

Le RUV di tipo A e B causano danno biologico con diverse modalità.

- alterano la struttura del DNA, con conseguente formazione di dimeri di timina e pirimidina. Inibiscono perciò i processi di replicazione e di trascrizione della cellula, con modificazione del ciclo cellulare ed effetto antiproliferativo (effetto terapeuticamente ricercato). I meccanismi enzimatici di riparazione del DNA danneggiato sembrano essere più efficienti per il danno causato dagli UVB rispetto a quello dovuto agli UVA;
 - effetto mutagено dimostrato per i mammiferi, con picco di attività per gli UVB;
 - foto-invecchiamento, con i noti fenomeni di elastosi e di aumento di produzione di collagene di tipo III;
 - danno epidermico, prevalentemente dovuto agli UVB, e cioè formazione di "sunburn – cells" già dopo 30' dall'inizio dell'irraggiamento. Queste cellule sono cheratinociti morfologicamente alterati, con modificazioni tintoriali, vacuolizzazione perinucleare, rigonfiamento citoplasmatico. Istologicamente si evidenziano focali paracheratosi e discheratosi;
 - danno dermico, prevalentemente causato dagli UVA, con evidenza di edema dermico perivenulare e rigonfiamento degli endoteli.
- Queste ultime tipologie di danno sono più evidenti nei giovani che negli adulti;

- f) azione flogogena. Gli UVB presentano attività eritematogena 1000 volte maggiore degli UVA. Sono evidenziabili fenomeni di degranulazione dei mastociti, rilascio di amine vasoattive (istamina, acido arachidonico, chinine, citochine, prostaglandine, ecc.) con richiamo di cellule ematiche mononucleate;
- g) modificazioni immunitarie, tra cui: aumento dell'attività sierica dell'interleuchina-1; liberazione di prostaglandine PG-E2 e F2; ridotta motilità delle cellule mononucleate; riduzione della capacità di presentazione dell'antigene alle cellule di Langerhans; inibizione della risposta di ipersensibilità ritardata da contatto.

Gli effetti secondari degli UVB possono essere valutati a breve e a lungo termine:

- 1) a breve termine: sono: prurito ed eritema dose-correlati, congiuntivite e cheratite, aggravamento di dermatosi fotosensibili, induzione (eccezionalmente) di malattia erpetica, morbo di Darier, cheratoacantomi, slatentizzazione di pemfigoide di Lever e di malattie bollose;
- 2) a lungo termine: sono gli effetti di maggior interesse:
 - cancerogenesi cutanea è stata dimostrata sperimentalmente nell'animale, ma nell'uomo è solo presunta, grazie probabilmente all'attenzione nella dosimetria e nei protocolli d'irraggiamento. La cancerogenesi cutanea è dovuta sia al danno sugli acidi nucleici, sia alla riduzione della risposta immunitaria. Il rischio neoplastico è comunque minimo, dose dipendente e di gran lunga inferiore a quello PUVA-correlato. Ampi studi retrospettivi su pazienti esposti ripetutamente a UVB non hanno evidenziato aumento del rischio cancerogeno cutaneo. Stern (New Engl. J. Med. 1990;322:1093) evidenzia tuttavia un ruolo cancerogeno degli UVB in pazienti sottoposti a più di 300 trattamenti sui genitali maschili non adeguatamente protetti;
 - effetti sui nevi melanocitari che, dopo irraggiamento UVB con dose cumulativa media di 1120 mj/cm⁻², evidenziano irregolarità morfologiche e all'osservazione in epiluminescenza. La microscopia elettronica rileva uno sviluppo del reticolo endoplasmatico rugoso, dell'apparato di Golgi, delle creste mitocondriali e un aumento dei centrioli, tutti segni di attivazione cellulare e di stimolo mitotico;
 - gli UVB a banda stretta (311-313 nm) sembrerebbero avere attività 2-3 volte più cancerogena rispetto agli UVB terapeutici tradizionali a parità di minima dose eritematogena. Tuttavia, essendo necessarie meno sedute per ottenere la remissione della malattia, il rischio neoplastico cutaneo delle due bande di UVB è probabilmente sovrappponibile. Sono comunque necessari ulteriori studi sull'argomento;
 - gli effetti su organi interni e su parametri di laboratorio, a tutt'oggi,

non sono stati ancora adeguatamente investigati.

La prevenzione del danno UVA-UVB

Alcune regole devono essere rispettate, onde limitare il danno sia a breve sia a lungo termine. Esse sono:

- 1) selezionare accuratamente i pazienti, favorendo terapie alternative (quando possibile) e limitando le esposizioni nei fototipi chiari. Evitare l'irraggiamento in quelle persone che stanno assumendo terapie (sistemiche o locali) fotosensibilizzanti o che soffrono di condizioni fotoaggravantesi;
- 2) limitare la durata del trattamento, sostituendolo, una volta raggiunta la remissione, con altre modalità terapeutiche (rotazione della terapia);
- 3) irraggiare i bambini solo in casi eccezionali;
- 4) schermare le aree cutanee risparmiate dalla dermatosi da trattare. Schermare sempre comunque i genitali esterni maschili.

PUVA – terapia

Il danno può essere dovuto al farmaco utilizzato (psoralene) o alla PUVA terapia “in toto”.

Lo psoralene, oltre ai noti fenomeni di intolleranza digestiva (nausea, cefalea, vertigini) può determinare, in caso di associazione con aggiuntivi fattori hepatotossici (alcool), un transitorio aumento delle transaminasi epatiche.

Raramente sono state riportate dermatiti allergiche da contatto all’ 8-MOP, con “patch- test” positivo.

Gli effetti secondari della PUVA-terapia “in toto” possono essere distinti in:

- acuti: eritema, edema, prurito, reazione fototossica e/o vescicobollosa, ipertricosi, slatentizzazione di malattie bollose con deposizione di C 3 in giunzione dermo- epidermica;
- cronici:
 - 1) azione sull’occhio. Anche se dati sperimentali rivelano attività catarattogena della PUVA-terapia, nessuna evidenza conferma tale azione in corso di terapia nell’uomo. Come misura precauzionale, tuttavia, si ritiene necessaria una protezione con lenti adeguate fino a 12 ore dopo l’assunzione del farmaco;
 - 2) eritema e ipermelanosi, fenomeni di foto-onicolisi dose-correlati;
 - 3) alterazioni pigmentarie, come “pseudonaevus spilus” e le lentiggini PUVA-indotte. Queste ultime sono dose-correlate e, anche se talora

- istologicamente caratterizzate da segni di displasia melanocitaria, non correlano con un aumento del rischio di neoplasie cutanee;
- 4) foto-invecchiamento, con fenomeni di fotosclerosi e di elastosi attinica;
 - 5) distrofia epidermica focale: è un disordine maturativo dei cheratinociti, istologicamente caratterizzata da focale paracheratosi. Precorre la cheratosi attinica;
 - 6) cheratosi attiniche, la cui incidenza varia a seconda del fototipo e della dose d'irraggiamento;
 - 7) non sono state segnalate malattie cardiovascolari o aumento del rischio di neoplasie non cutanee;
 - 8) è stato ipotizzato (ma non dimostrato) un ruolo mutagena su elementi corpuscolati circolanti;
 - 9) l'effetto cronico di gran lunga più significativo è il rischio di neoplasie cutanee. La PUVA-terapia agirebbe come cancerogeno incompleto con effetto di promozione, se il protocollo terapeutico seguito è di tipo "europeo" (l'effetto cancerogeno viene completato e "iniziativo" da un eventuale co-cancerogeno aggiuntivo), e come cancerogeno completo (cioè sia promotore sia iniziatore) se il protocollo terapeutico è di tipo "americano". Per inciso, il protocollo "europeo" prevede esposizioni con dosaggi UVA suberitematogeni più aggressivi, limitando il numero delle sedute e raggiungendo una dose cumulativa media fototossica di 700-1000 j/cm⁻², mentre il protocollo "americano" prevede esposizioni con dosi UVA minori ma per lunghi periodi di tempo, con dose cumulativa media fototossica di 1500 j/cm⁻². Oltre ai protocolli terapeutici, altri fattori condizionano il rischio neoplastico: a) il fototipo: il rischio è tanto maggiore quanto più basso è il fototipo; b) la sede geografica di residenza delle persone trattate, che influenza l'esposizione naturale al sole; c) la compresenza di fattori co-cancerogeni quali l'esposizione ad arsenicali, radiazioni ionizzanti e un'anamnesi positiva per carcinomi cutanei; d) la sede corporea irraggiata: i genitali esterni maschili rappresentano un'area ad alto rischio di carcinoma squamoso. Per quanto riguarda il rischio di specifiche forme tumorali cutanee, si può affermare che per il carcinoma squamoso il rischio è sicuramente dose-dipendente e si è dimostrato un nesso causale tra la PUVA-terapia e la sua comparsa, mentre per quanto riguarda il melanoma gli attuali dati non consentono di correlare la PUVA-terapia con un suo eventuale aumento di rischio. L'utilizzo di PUVA – terapia locale, nelle sue varie modalità ("cream" – "paint" – "bath") consente di abbassare drasticamente la dose cumulativa media fototossica rispetto alla PUVA-terapia sistemica(0.05-0.65 j/cm⁻² vs. 1.5-6 j/cm⁻²), con abbattimento del rischio neoplastico cutaneo. In particolare, studi retrospettivi su popolazioni trattate con PUVA-terapia locale non hanno evidenziato

un significativo aumento di carcinomi cutanei. Va anche detto, tuttavia, che la minor dose fototossica cumulativa non dà garanzia assoluta di innocuità neoplastica. Sembra, infine, che l'impiego dei retinoidi in associazione con PUVA-terapia contribuisca a proteggere dal rischio neoplastico.

La prevenzione del danno PUVA-indotto

Il rispetto di semplici misure consente di ridurre il rischio del danno biologico delle RUV:

- 1) rispettare le controindicazioni alla foto - e fotochemio - terapia pubblicate dalle numerose linee guida internazionali;
- 2) selezionare i pazienti, limitando l'uso della PUVA terapia solo in casi di effettiva necessità e insostituibilità con trattamenti alternativi;
- 3) escludere i pazienti che hanno avuto esposizione a co-cancerogeni;
- 4) preferire un protocollo fotochemioterapico aggressivo di tipo "europeo";
- 5) utilizzare quanto più possibile la rotazione di diverse terapie, evitando lunghi mantenimenti;
- 6) ottimizzare l'irraggiamento sia evitando sedute inefficaci perché troppo deboli, sia controllando periodicamente l'emissione ultravioletta delle apparecchiature;
- 7) evitare fotoesposizioni occasionali non necessarie (lettini abbronzanti estetici, esposizioni e scottature solari, ecc.);
- 8) preferire la PUVA-terapia locale a quella sistemica, quando possibile;
- 9) monitorare periodicamente le persone sottoposte a RUV-terapia per dettare eventuali lesioni neoplastiche iniziali;
- 10) rispettare le dosi cumulative limite per la PUVA-terapia. Entro 1500 j/cm² il trattamento può essere eseguito senza riserve. Da 1500 a 2500 j/cm²: la terapia va effettuata solo se l'indicazione è indiscutibile e se non sono disponibili altre modalità terapeutiche. Oltre 2500 j/cm²: il trattamento è indicato solo per la cura di affezioni maligne;
- 11) attenzione particolare va posta alla formazione degli operatori sanitari addetti a foto- fotochemio- terapia, che devono essere istruiti sulle problematiche e sui rischi del trattamento e devono essere a conoscenza dell'uso di adeguate misure di protezione.

BIBLIOGRAFIA

1. CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL, BETHESDA, MARYLAND, *National Institutes of health summary of the Consensus Development Conference on Sunlight, ultraviolet radiation, and the skin*, J Am Acad Derm 1991;24:608.
2. DRAKE LA ET AL, *Guidelines of care for phototherapy and photochemotherapy*, J Am Acad Derm 1994;31:643.
3. GRANSTEIN RD, *Photoimmunology*, Sem in Derm 1990;9:16.
4. HANN SK ET AL, *The effect on liver transaminases of phototoxic drugs used in systemic photochemotherapy*, J Am Acad Derm 1992;26:646.
5. HONIGSMANN H, *Phototherapy and photochemotherapy*, Sem in Derm 1990;9:84.
6. LAUHARANTA J, *Photochemotherapy*, Clin in Dermatol 1997;15:769.
7. LOWE NJ, *Photoprotection*, Sem in Derm 1990;9:78.
8. MORISON WL ET AL, *Consensus workshop on the toxic effects of long-term PUVA therapy*, Arch Dermatol 1998;134:595.
9. MORISON WL ET AL, *Photobiology*, J Am Acad Derm 1991;25:327.
10. PEYRON JL, *Photothérapie UVB*, in DUBERTRET L, *Thérapeutique dermatologique*. Médecine-Sciences, Flammarion, Paris, 1991:883.
11. SOTER NA, *Acute effects of ultraviolet radiation on the skin*, Sem in Derm 1990;9:11.
12. STERN RS ET AL, *Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA)*, New Engl J Med 1997;336:1041.
13. STERN RS ET AL, *Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA)*, Arch Dermatol 1998;134:1582.
14. STUDNIBERG HM ET AL, *PUVA, UVB, psoriasis, and nonmelanoma skin cancer*, J Am Acad Derm 1993;29:1013.
15. THOMAS P, *PUVA thérapie*, in DUBERTRET L, *Thérapeutique dermatologique*, Médecine-Sciences, Flammarion, Paris, 1991:896.

16. WOLFF K, *Should PUVA be abandoned?*, New Engl J Med 1997;336:1090.
17. YOUNG AR, *Cumulative effects of ultraviolet radiation on the skin: cancer and photoaging*, Sem in Derm 1990;9:25.

Diffusione delle strutture che utilizzano raggi ultravioletti (RUV) a finalità cosmetica

PIEGIACOMO CALZAVARA PINTON

L’ utilizzo commerciale di apparecchiature per l’ abbronzatura artificiale ha conosciuto negli ultimi anni una rilevante espansione, in assenza di una normativa specifica e, di conseguenza, di un qualunque controllo da parte delle Strutture di Vigilanza per le attività sanitaria o degli Ispettorati del Lavoro.

Abbiamo pertanto svolto una ricerca preliminare su centri, presenti nel comune di Brescia, che utilizzano raggi ultravioletti (RUV) a finalità cosmetica cercando di focalizzare 4 delle maggiori problematiche connesse a tale attività:

1. la diffusione delle strutture commerciali che utilizzano RUV con finalità cosmetiche;
2. il tipo delle attrezzature impiegate;
3. la protezione e le informazioni offerte al cliente;
4. la protezione e le informazioni offerte agli operatori.

La diffusione delle strutture commerciali che utilizzano RUV con finalità cosmetiche

Non esiste un registro delle attività commerciali che utilizzano RUV né presso l’ ASL né presso la Camera di Commercio di Brescia. Abbiamo allora svolto un’ intervista diretta o telefonica alle imprese segnalate sull’ elenco telefonico del Comune di Brescia come appartenenti a tre categorie professionali: negozi di parrucchieri (inclusi i centri tricologici), centri estetici (inclusi i centri di abbronzatura) e palestre operanti nel Comune di Brescia (Tab. 1).

Tab. 1. Diffusione dei centri che utilizzano RUV presenti nel comune di Brescia.

	N° centri intervistati	N° centri con fonti RUV	%
Parrucchieri	409	65	15,9
Centri estetici	140	117	83,6
Palestre	37	16	43,2
Totale	586	198	33,8

Come prevedibile il maggior numero (117) di attrezzature si trova nei Centri Estetici, strutture sempre dirette da estetiste diplomate con l' unica paradossale eccezione dei centri di abbronzatura per i quali non è richiesta alcuna qualifica.

Altre apparecchiature sono situate presso negozi di parrucchieri (65) o palestre (16), e quindi anch' esse vengono utilizzate da personale privo di alcuna titolo che ne attesti la conoscenza di nozioni almeno elementari di anatomia e fisiologia della cute e degli effetti dei RUV.

Il numero complessivo osservato (198) delle strutture commerciali con apparecchiature RUV è elevato ma il dato vero è verosimilmente ancora più elevato in quanto alcune categorie professionali, quali alberghi e centri fisioterapici, non sono state indagate.

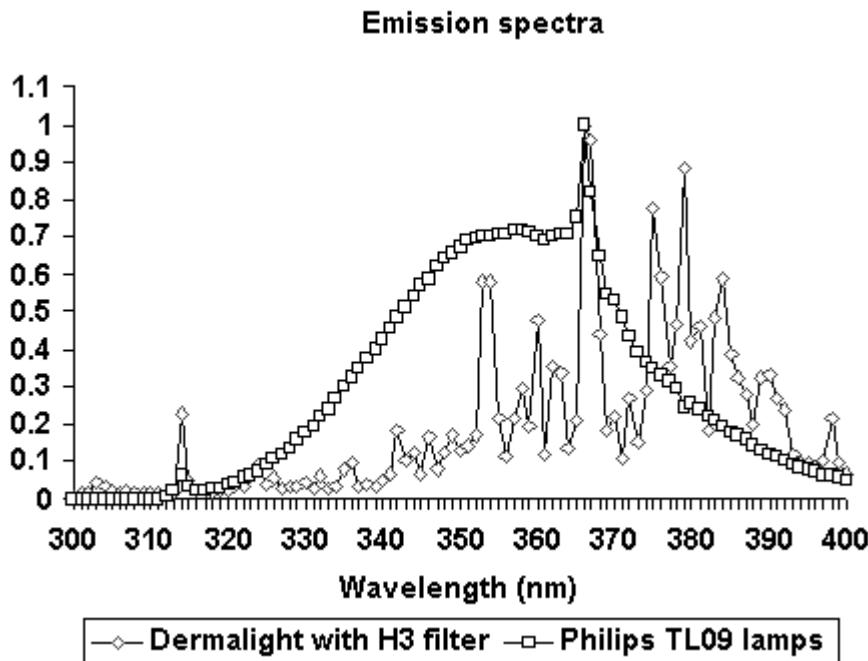
In nessun caso è stato possibile conoscere sia il numero di fonti RUV in esercizio che il numero di prestazioni effettuate.

Il tipo delle attrezzature impiegate

Le sorgenti RUV appartengono a due tipi principali: fluorescenti ed alogenometalliche. Le prime consistono in sottili tubi di vetro riempiti con vapori di mercurio a bassa pressione e rivestiti al proprio interno da speciali composti fosforici. In presenza di una scarica elettrica, il mercurio eccita questi ultimi che, a loro volta, emettono RUV verso l'esterno con uno spettro determinato dalla loro composizione. Le lampade alogeno-metalliche sono costituite da bulbi di quarzo in cui i vapori di mercurio sono contenuti ad elevata o media pressione. I bulbi contengono anche vapori di metalli alogeni che una volta eccitati emettono altri picchi di radiazioni UV. Lo spettro di emissione è confinato nel range desiderato da filtri che vengono posti davanti ai bulbi.

Nella Fig. 1 sono riportati gli spettri di due fonti RUV molto diffuse sia in campo estetico che medico. Ricordiamo tuttavia che lampade dello stesso tipo, fluorescenti o alogeno- metalliche, possono presentare spettri di emissione alquanto diversi in particolare per quanto riguarda il contenuto relativo di UVB (280-320 nm), UVA1 (320-340 nm) e UVA2 (340-400 nm).

Fig. 1. Spettri di due fonti RUV molto diffuse sia in campo estetico che medico



La normativa CEI EN 60335-2-27 (1) suddivide le fonti RUV utilizzabili sia a scopo domestico che estetico in 4 gruppi:

Apparecchi con RUV tipo 1 in cui l' emissione tra 320 e 400 nm è relativamente elevata e causa l' effetto biologico.

Apparecchi con RUV tipo 2 in cui l' emissione tra 320 e 400 nm è relativamente elevata ma l' effetto biologico è causato da RUV sia superiori che inferiori a 320 nm.

Apparecchi con RUV tipo 3 hanno un ' irradiazione limitata sull' intera banda RUV e l' effetto biologico è causato da RUV sia superiori che inferiori a 320 nm.

Apparecchi con RUV tipo 4 in cui l' effetto biologico è causato principalmente dalla radiazione con lunghezze d' onda inferiori a 320 nm.

I limiti di irradiazione eritemigena efficace e cioè la quantità di RUV pesata secondo la curva d' azione eritemigena sono riportati nella Tab. 2.

Tab. 2. Limiti dell' irradiazione efficace (W/m²) per i diversi tipi di apparecchiature RUV.

Tipo	$250 \leq \lambda \leq 320 \text{ nm}$	$320 \leq \lambda \leq 400 \text{ nm}$
1	<0.0005	≥ 0.15
2	0.0005-0.15	≥ 0.15
3	<0.15	<0.15

La stessa normativa CEI prevede che gli apparecchi di tipo 4 debbano essere usati solo dietro consiglio medico anche se, di fatto, molte delle lampade sia fluorescenti che alogeno-metalliche attualmente utilizzate in campo estetico sono inquadrabili in questo ambito.

Un elevato contenuto in UVB con maggiore lunghezza d' onda (310-320 nm) permette infatti una rapida ed intensa azione abbronzante visto che, in questo ambito di frequenze, la curva d' azione pigmentogenica è pressoché sovrapponibile a quella eritemigena.

L' elevato contenuto UVB nell' emissione di alcune fonti UV spiega inoltre la possibile attività terapeutica nella psoriasi (2) ed in altre dermatosi. Questa proprietà è ben nota a molti operatori che hanno pertanto adottato dizioni suggestive quali: centro medico ed estetico, estetica medica, estetica curativa, abbronzatura terapeutica, terapie naturali ed estetiche, cure estetiche ed altre simili descrizioni di fantasia che possono generare grave confusione negli utenti e prefigurare un abuso di professione medica.

Occorre inoltre sottolineare che la stessa normativa CEI appare alquanto permissiva alla luce dei risultati delle ricerche più recenti che hanno dimostrato che l' effetto biologico di molte lampade che l' attuale normativa considera di tipo 2 è dato in realtà dalla frazione UVB, per quanto questa sia ridotta (3).

La Tab. 3. pone invece in evidenza un altro rischio connesso all'esposizione a lampade abbronzanti di tipo 1 e 2. A parità di dose eritemigena, l' esposizione a tali lampade comporta una dose UVA, ed in particolare UVA1, molto superiore a quella ricevuta durante un' esposizione solare a diverse latitudini. La cute è pertanto esposta ad un rischio maggiore di sviluppare quegli effetti collaterali a lungo termine, quali cancerogenesi (4) e fotoinvecchiamento (5), propri dell' UVA .

Tab. 3. Irradianza media (e massima) di fonti artificiali e naturali di RUV (in mW/cm²) (modificata da un originale di McGinley J et al. Br J Dermatol 1998;139:428-438)

	UVB	UVA	UVA2	UVA1
Lettini con lampade fluorescenti	0,05 (0,2)	13,0 (24,0)	2,0 (4,0)	11,0 (20,0)
Lettini con lampade ad alta pressione	0,002 (0,02)	24,0 (33,0)	0,2 (0,6)	24,0 (33,0)
Trifacciali	0,02 (0,2)	16,0 (70,0)	0,6 (2,3)	16,0 (70,0)
Emissione solare media a Glasgow	0,09	4,2	0,9	3,4
Emissione solare a Tessalonica il 4/7/97 ore 12,30	0,3	10,3	2,1	8,2

La protezione e le informazioni offerte al cliente

In un campione di 38 centri estetici che utilizzano RUV, abbiamo osservato il tipo di protezione e di informazioni offerte al cliente per limitare la comparsa di effetti collaterali acuti e cronici.

Tutti i centri (100%) erano attenti in modo del tutto adeguato ad evitare effetti fototossici acuti. Al contrario, la prevenzione degli effetti collaterali a lungo termine quali cancerogenesi e fotoinvecchiamento era insoddisfacente: nessun centro richiedeva o consigliava una visita medica o dermatologica prima delle esposizioni, nessuno poneva un limite massimo al numero delle esposizioni stesse e solo il 5,3% rifiutava esposizioni a minorenni senza il consenso dei genitori.

Gravi lacune sono state evidenziate anche dal punto di vista della sicurezza delle apparecchiature: nel 26% dei centri mancava un interruttore di emergenza per spegnere le lampade, aprire le macchine e/o avvertire il personale e nessuno dei centri inoltre effettuava un controllo radiometrico periodico dell' emissione e pertanto possibili cambiamenti nell' intensità dell' irradianza non potevano essere osservati.

La protezione e le informazioni offerte al personale

In nessun caso il personale utilizzava creme antisolari e occhiali schermanti anche se le esposizioni ai RUV sia dirette (il personale si reca spesso nei locali dove le apparecchiature UV sono in funzione) che indirette (per riflessione se i box dove sono situate le apparecchiature non sono chiusi fino al soffitto) sono frequenti.

Abbiamo valutato quest'ultimo aspetto misurando l' irradianza a tre metri di distanza dalle pareti (che non coprivano uno spazio di circa 1 metro dal soffitto) dei locali in cui sono situate le macchine RUV in funzione presso il Centro di Fototerapia della nostra Divisione (Tab. 4a e 4b; Fig. 2). I dati ottenuti dimostrano che la dose RUV riflessa dal soffitto è verosimilmente bassa ma che l' esposizione diventa potenzialmente pericolosa se protratta per un orario di 8 ore al giorno per più giorni consecutivi. In particolare il rischio appare rilevante per un possibile danno catarattogenetico in quanto in nessuna delle strutture visitate il personale utilizzava lenti di protezione.

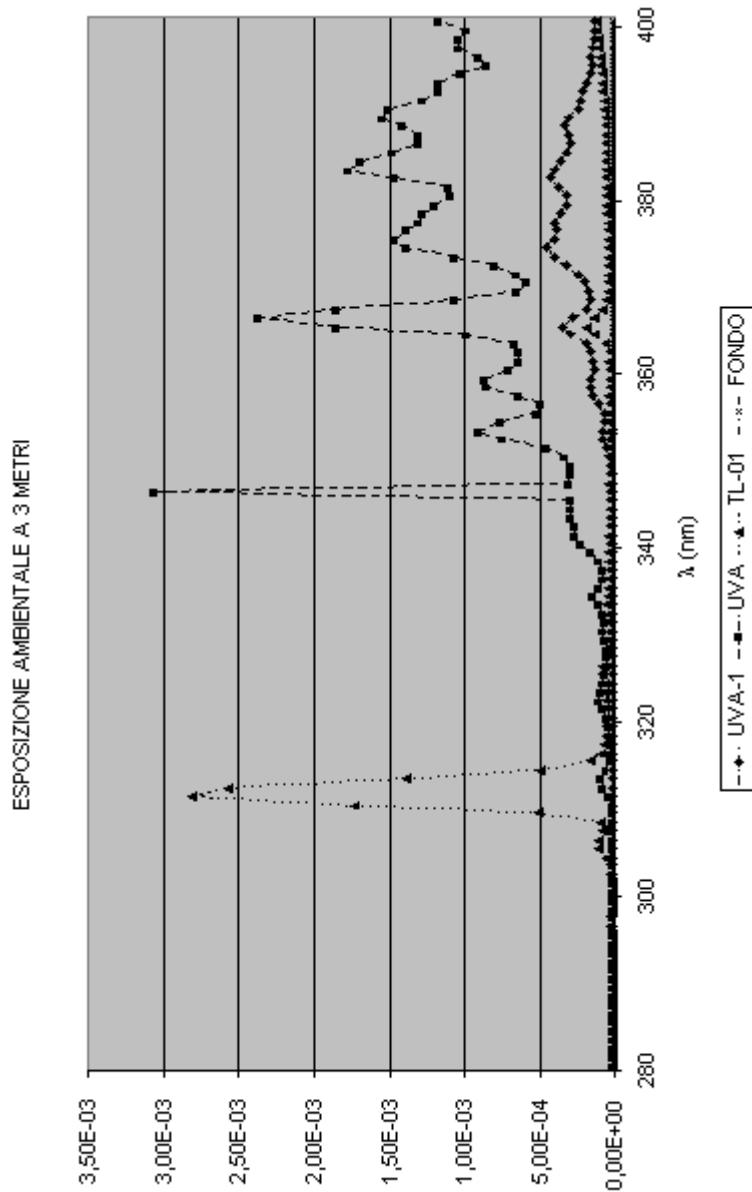
Tab. 4a. Irradianza misurata a 3 metri dalle apparecchiature in attività (in $10^{-4}W/m^2$)

	280-320 nm	320-400 nm
Fondo	4	5
TL-01	117	48
UVA	9	630
UVA1	5	123

Tab. 4b. Irradianza misurata a 3 metri dalle apparecchiature in attività (in mJ/cm^2)

	280-320 nm	320-400 nm
Fondo	1.152	1.44
TL-01	33.696	13.824
UVA	2.592	181.44
UVA1	1.44	35.424

Fig. 2. Irradianza a 3 metri di distanza da apparecchiature UV in funzione



Conclusioni

L'unica normativa esistente in Italia per una qualche regolamentazione della produzione e commercializzazione delle apparecchiature per irradiare RUV è la norma CEI EN 60335-2-27. Peraltro tale normativa appare ampiamente disattesa dagli stessi produttori, anche se lacunosa in quanto precedente all'acquisizione di recenti dati forniti dalla ricerca in fotobiologia riguardanti l'effettivo ruolo svolto dalla quantità di UVB compresi nell'emissione delle lampade "UVA" e alla definizione del ruolo degli UVA negli spettri d'azione cancerogena e dell'invecchiamento cutaneo. Inoltre tale norma è comunque diretta ai produttori di apparecchiature RUV e non vuole né può assumere il ruolo di una normativa per la tutela della salute.

In questa vacanza normativa, appare di particolare gravità che nessuna qualifica o specifica formazione sia richiesta agli operatori. Inoltre nessuna precauzione è adottata per i possibili effetti collaterali a lungo termine e nemmeno nessuna informazione è fornita a riguardo ai pazienti e agli operatori. Infine appare preoccupante che nessuna norma disciplini i controlli da parte dell'Autorità Sanitaria o degli Ispettorati del Lavoro.

BIBLIOGRAFIA

1. CEI, *Sicurezza degli apparecchi elettrici d'uso domestico e similare. Parte 2: norme particolari per apparecchi per il trattamento della pelle con raggi ultravioletti ed infrarossi per uso domestico e similare*, CEI EN 60335-2-27. CEI, Milano, 1998.
2. PARRISH JA, JAENICKE KF, *Action spectrum for phototherapy of psoriasis*, J Invest Dermatol 1981;76:359-362
3. MOAN J, JOHNSEN B, *What kind of radiation is efficient in solaria, UVA or UVB?*, J Photochem Photobiol B:Biol 1994;22:77-79
4. VAN WEELDEN H, VAN DER PUTTE SC, TOONSTRA J, VAN DER LEUN JC. *UVA-induced tumors in pigmented hairless mice and the carcinogenic risk of tanning with UVA*, Arch Dermatol Res 1990 ;282:289-294
5. GILCHREST BA, *A review of skin aging and its medical therapy*, Br J Dermatol 1996;135:867-875

Indagini ambientali ed analisi dell'organizzazione sanitaria nelle strutture di cosmesi

ANGELO GIOVANAZZI, FABIO MALESANI, GIANNI MARIUTTI

Negli ultimi decenni, le attrezzature per l'abbronzatura artificiale hanno raggiunto una notevole diffusione, innanzitutto perchè apparire abbronzati “è di moda” ma anche perchè molti associano la pelle abbronzata alla buona salute ed al senso di benessere. La concomitante maggior attenzione posta all'aspetto esteriore, sia da parte delle donne che da parte degli uomini, ha favorito l'apertura di centri di estetica nei quali sono quasi sempre presenti attrezzature per l'abbronzatura artificiale a radiazione ultravioletta (RUV).

Appare pertanto importante, visto l'elevato numero di utenti di tale servizio, porsi il problema della sicurezza della RUV.

L'attività di estetista, normata dalla Legge 04.01.1990, n.1, prevede l'utilizzo delle lampade abbronzanti anche se non sembra proibirlo a coloro che non hanno conseguito il diploma o l'abilitazione.

Peraltra, i pareri espressi dal Ministero della Sanità in data 29.05.91 e 04.06.94 e dal Ministero dell'Industria in data 20.11.93 sono tra loro in contrasto: il Ministero della Sanità ritiene che il mero utilizzo degli apparecchi in questione non si configuri come esercizio dell'attività di estetista quando esso non sia accompagnato da alcun intervento da parte dell'operatore; il Ministero dell'Industria afferma invece che per tale utilizzo, indipendentemente dall'esercizio di altre tecniche manuali, sussiste l'obbligo del possesso della specifica qualifica. Alcune sentenze pretorili, emesse tra il 1994 ed il 1997, sposano la tesi del Ministero della Sanità.

Inoltre non è ancora stato emanato da parte del Ministero dell'industria, del commercio e dell'artigianato, di concerto con il Ministero della sanità il decreto, di cui all'art. 10, che dovrebbe regolamentare “...le caratteristiche tecnico dinamiche ed i meccanismi di regolazione, nonchè le modalità di esercizio e di applicazione e le cautele d'uso degli apparecchi elettromedicali...”.

A tutt'oggi risulta ottemperato, in alcune realtà locali, l'art. 5, che prevede l'emanazione, da parte delle regioni, di norme di programmazione per

l'adozione di regolamenti comunali per l'attività di estetista. Tali regolamenti, tuttavia, normano aspetti prevalentemente edilizio-igienistici, non contemplando le attrezzature elettromedicali per le quali, attualmente, sono richiesti i requisiti di conformità previsti dalla norma CEI EN 60335-2-27.

Appare evidente come la mancanza del decreto di cui all'art. 10 crei un vuoto normativo nella gestione delle lampade abbronzanti supplito solo parzialmente dalla buona volontà di taluni operatori.

Ci siamo quindi proposti di visitare gli esercizi commerciali e le strutture alberghiere ove è possibile abbronzarsi, cercando di evidenziare, al di là degli aspetti tecnici delle attrezzature e delle loro prestazioni, quegli aspetti legati alle modalità di utilizzo delle stesse ed ai comportamenti dei gestori, evidenziando, per quanto possibile, abitudini e tipologia della domanda della clientela.

Gli strumenti di ricerca

Abbiamo predisposto un questionario da somministrare agli addetti degli esercizi commerciali ove viene praticata l'abbronzatura artificiale ed un medico radioprotezionista ed un' assistente sanitaria si sono recati sul luogo, per evidenziare, oltre ad alcune semplici caratteristiche tecniche degli ambienti e delle attrezzature, gli aspetti gestionali delle stesse e quelli che coinvolgono il rapporto con il cliente.

Nella prima parte del questionario si raccolgono i dati necessari ad identificare e descrivere l'esercizio.

Nella seconda parte vengono raccolti i dati rilevati nei sopralluoghi relativi alle attrezzature: numero, tipo, marca e modello, tipo di emettitori, funzionamento, schede tecniche e avvertenze, manutenzione.

Nella terza parte i dati riguardano la clientela ed i rapporti tra esercente e cliente.

I risultati

Il campione degli esercizi visitati tra il giugno del 1996 ed i dicembre del 1998 era così composto:

- 57 centri di estetica;
- 46 alberghi;
- 4 centri di abbronzatura;
- 4 saloni di parrucchiere;
- 1 palestra;
- 1 ambulatorio medico.

L'estetista risultava presente in 67 (59%) degli esercizi visitati, ed in particolare: in tutti i centri di estetica; in 3 centri di abbronzatura; in 7 alberghi (trattasi di norma di hotel di lusso - beauty farm).

In 3 casi era presente un medico (2 beauty farm, 1 ambulatorio medico).

In 37 alberghi, 1 centro di abbronzatura, 4 saloni di parrucchiere, 1 palestra l'abbronzatura avviene senza la presenza del medico o dell'estetista.

Abbiamo conteggiato 108 apparecchi per l'abbronzatura del viso e 86 e per l'abbronzatura del corpo, di cui 44 a tubi fluorescenti a bassa pressione e 42 a lampada a scarica ad alta pressione dotata di filtro.

Nella quasi totalità degli esercizi (110) le attrezzature funzionano con temporizzatore automatico che regola la durata dell'esposizione, ma solo in 95 casi (84%) tale strumento è manovrabile solamente da persona addetta, per cui è possibile, nel restante 16% dei casi, che il cliente "prolunghi" a piacimento la durata della prestazione.

Nonostante sia richiesto dalla norma CEI EN già citata, in nessun caso era indicata la classificazione dell'apparecchio in base allo spettro di emissione (Norma CEI EN punto 7.1); inoltre i fogli di istruzione relativi alle caratteristiche delle attrezzature (punto 7.12) erano presenti in 31 casi (27%), mentre le avvertenze (punto 7.1) erano esposte in 28 casi (24%).

Gli occhiali protettivi (richiesti dalla norma CEI EN, punto 32.101) erano presenti in 99 esercizi (87%) ma solo in 41 casi (36%) l'addetto ha dichiarato che il cliente di norma utilizza le protezioni, mentre in 22 (19%) ci è stato riferito il rifiuto delle stesse da parte della maggioranza della clientela.

Relativamente alla manutenzione abbiamo rilevato:

- in 3 casi (3%) non viene eseguita alcuna manutenzione se non quando l'attrezzatura non funziona o quando una lampada o un tubo fluorescente non funziona (alberghi);
- nei restanti 110 casi (97%) la manutenzione viene effettuata: nel 42% in base al tempo di utilizzo (orario) delle lampade; nel 38% in base a periodicità prestabilite, annuali o semestrali a seconda dell'utilizzo delle attrezzature; nel 20% su chiamata in base ad eventuali guasti o di tanto in tanto (senza specificare i tempi).

Tale tipologia di manutenzione non differisce significativamente tra i vari esercizi considerati e viene eseguita in 108 casi (96%) da servizi di assistenza tecnica mentre in 5 casi (4%) viene gestita in proprio.

La clientela è prevalentemente composta di soggetti di età compresa tra i 20 ed i 50 anni con prevalenza femminile, anche se la tendenza è quella di una parità fra i due sessi.

Il periodo di massima richiesta è l'inverno seguito dalla primavera.

In 31 casi (27%) l'addetto (estetista) ha dichiarato di personalizzare i tempi di esposizione in base al tipo di pelle del cliente, in particolare

iniziando con tempi ridotti rispetto a quelli normalmente già impostati sul timer dell'apparecchiatura.

In uno studio precedente di Franzoni et al. era stato accertato che nel 64% delle sorgenti, viene superato il limite di dose efficace raccomandato dalla norma CEI (100 J/m²) nella prima seduta.

La quasi totalità delle stesse ha dichiarato di consigliare alla clientela di lasciar trascorrere almeno 2 giorni tra un trattamento e l'altro ed ha comunque aggiunto che in taluni casi, su richiesta del cliente, la prestazione viene effettuata a 24 ore di distanza. Tutte hanno dichiarato di rifiutare più di un trattamento abbronzante al giorno.

In 70 casi (62%) l'addetto consiglia l'utilizzo di una crema protettiva prima del trattamento e di una crema idratante dopo lo stesso.

In 61 casi (54%) vengono poste dall'estetista domande di carattere sanitario anche se solo raramente in modo sistematico ed esaustivo. Spesso le domande si limitano a chiedere se si sono mai presentati problemi nell'esposizione a lampade abbronzanti o al sole e se il cliente porta le lenti a contatto o se si è spruzzato profumi. Solo raramente vengono chieste notizie circa l'utilizzo di farmaci limitandosi alla categoria degli antibiotici.

La quasi totalità delle estetiste (64) ha dichiarato di sconsigliare o di rifiutare la prestazione alle donne in gravidanza.

Discussione

Dallo studio dei questionari è possibile giungere ad una importante considerazione: la gestione dell'abbronzatura artificiale avviene in modo significativamente differente negli esercizi ove è presente l'estetista rispetto a quelli ove tale figura non esiste, non solo grazie alle specifiche competenze acquisite, ma anche perché la stessa sovrintende momento per momento alle prestazioni fornite, cerca di personalizzarle, e può intervenire tempestivamente in caso di funzionamento non ottimale, dialoga ed informa l'utente.

La sua assenza invece spesso comporta una completa gestione della prestazione da parte del cliente anche perché manca una figura di controllo permanente sulle attrezzature. Accade infatti nella maggior parte degli alberghi, che il cliente acquisti un determinato numero di gettoni per il funzionamento delle attrezzature abbronzanti, che potrà utilizzare a sua discrezione nei tempi e nei modi che preferisce. Può succedere pertanto che, pensando di velocizzare il risultato, il cliente esegua più sedute in un giorno.

La presenza dell'estetista consente inoltre di poter meglio gestire l'utilizzo di accessori quali gli occhiali protettivi o le creme pre o post trattamento.

Anche la manutenzione delle attrezzature appare più accurata e tempestiva quando è presente l'estetista, se non altro perché maggiore è l'attenzione verso il risultato estetico.

In effetti gli albergatori, con esclusione delle beauty farm, spesso hanno dichiarato di detenere lampade abbronzanti solo per questioni di immagine, per poterlo scrivere sui depliant, giustificando pertanto un certo distacco nelle gestione di tali attrezzature.

Conclusioni

In base ai risultati di questa indagine possiamo prospettare la necessità di un sostanziale cambiamento della gestione dei sistemi di abbronzatura, prevedendo:

- la realizzazione di un censimento delle attrezzature a disposizione del pubblico nei centri di estetica, alberghi ed altro, così come previsto per esempio, in provincia di Trento dall'art. 21 contenuto nelle "Disposizioni ai Comuni per l'adozione del Regolamento che disciplina l'esercizio dell'attività di estetica" allegate alla deliberazione della Giunta Provinciale di Trento n. 4986 del 29.04.1994;
- l'adozione di regolamenti da parte delle autorità sanitarie nazionali e locali per l'utilizzo delle lampade RUV limitandolo al personale abilitato;
- l'ememanzione del decreto di cui all'art. 10 della Legge 04.01.1990, n. 1 in modo da poter condizionare le norme di produzione e di utilizzo degli apparecchi elettromedicali, ponendo particolare attenzione alla manutenzione ed al controllo periodico delle lampade abbronzanti;
- la formazione più qualificata degli estetisti che, per quanto risulta dalla documentazione raccolta nelle scuole di estetica, non appaiono formati in modo approfondito sugli aspetti sanitari relativi alle RUV. Si propone inoltre che per tale personale vengano promosse iniziative per l'aggiornamento obbligatorio in materia di RUV come avviene, ad esempio, per i medici che utilizzano a scopo diagnostico o terapeutico le radiazioni ionizzanti;
- la costante e qualificata informazione degli utenti dei centri di abbronzatura affinchè conoscano i rischi cui sono soggetti e le precauzioni da osservare.

BIBLIOGRAFIA

1. IRPA-INIRC, *Health issues of ultraviolet "A" sunbeds used for cosmetic porpoises*, Health Physics 1991;61:281-285.
2. FRANZONI B et al, *Sorgenti di radiazioni ultraviolette: misura dei livelli di esposizione e analisi dei rischi nell'abbronzatura artificiale*. Atti del Convegno Nazionale "Radiazioni non ionizzanti: effetti biologici, sanitari ed ambientali". Como, 7-9 settembre 1994.
3. LEGGE 4 GENNAIO 1990, n. 1, *Disciplina dell'attività di estetista*.
4. DIFFEY BL, *Use of UV-A sunbeds for cosmetic tanning*, Br J Dermatol 1986;115:67-76.
5. DIFFEY BL, *Tanning with ultraviolet A sunbeds*, BMJ 1990;301:773.
6. MINISTERO DELLA SANITÀ. DECRETO 21 FEBBRAIO 1997. *Linee-guida per l'accertamento e l'acquisizione delle conoscenze radioprotezionistiche per il personale medico che svolge attività specialistica di radiodiagnostica, di radioterapia e di medicina nucleare nonché attività radiodiagnostica complementare all'esercizio clinico ivi compresa quella in campo odontoiatrico*.

Epidemiologia delle lesioni cutanee per esposizione ai raggi ultravioletti

DANIELA BALZI

I raggi solari sono il principale fattore di rischio per le neoplasie cutanee. Il loro ruolo è tuttavia parzialmente diverso in relazione ai vari tipi istologici.

Tumori cutanei non melanocitari.

Gli studi epidemiologici sono limitati dal fatto che si tratta di neoplasie a bassa letalità. Di conseguenza i dati di mortalità non sono utili per stimarne la frequenza, che è stata valutata in termini di incidenza solo per le aree geografiche coperte da registri tumori (RT), o nelle quali siano state condotte delle surveys.

Nei dati di incidenza della maggior parte dei registri vi è però un problema di sottoregistrazione: questi casi infatti possono sfuggire al sistema di rilevazione a causa della diffusione della pratica di trattamenti ambulatoriali, la cui documentazione è generalmente minore di quella disponibile a seguito di un ricovero.

Importanti surveys sono state condotte in Australia e negli Stati Uniti, sia allo scopo di ovviare al problema della sottoregistrazione dei RT, sia più in generale nell'ambito di studi clinici ed eziologici. Le surveys hanno stimato tassi di incidenza molto superiori (fino a 10 volte) a quelli dei registri.

In generale possiamo dire che le surveys sovrastimano l'incidenza (perchè possono registrare in prima diagnosi lesioni recidive e perchè l'attenzione con cui vengono condotte può determinare una sovradiagnosi). L'incidenza vera del fenomeno si trova con ogni probabilità ad un livello intermedio tra quanto misurato dai RT e dalle surveys.

Il ruolo causale della radiazione solare nell'insorgenza dei tumori cutanei non melanocitari è sostenuto da un punto di vista epidemiologico dai seguenti elementi (IARC, 1992):

1. La maggiore frequenza nelle popolazioni di razza bianca.

I carcinomi cutanei sono i tumori maligni più frequenti nelle popolazioni bianche di tutti i paesi del mondo. I tassi di incidenza più

elevati si rilevano in Australia, in Canada, nelle popolazioni bianche del Sud Africa e negli Stati Uniti. In Europa i tassi sono elevati in Svizzera, Inghilterra e Irlanda, intermedi nell'europa occidentale, centrale e mediterranea, mentre gli altri paesi del nord Europa presentano bassi livelli. Tassi bassissimi si rilevano in tutti i paesi asiatici. In entrambi i sessi i carcinomi basocellulari sono 4-5 volte più frequenti dei carcinomi squamocellulari.

2. La maggiore frequenza nelle aree a maggior insolazione.

In paesi ad ampia estensione si è osservata una correlazione inversa tra la frequenza dei tumori cutanei e la latitudine, cioè una correlazione diretta con l'intensità della radiazione solare.

I tassi di incidenza nelle diverse zone dove il National Cancer Institute ha condotto le surveys indicano per le diverse latitudini un pattern plausibile con un effetto cumulativo della radiazione ultravioletta. Questo è evidente soprattutto per il carcinoma squamocellulare (Scotto, 1996a).

3. La particolare distribuzione corporea di insorgenza della lesione.

Le localizzazioni corporee presentano alcune differenze in rapporto al tipo istologico e al sesso. Testa e volto sono le sedi più frequenti sia per tipo istologico che nei 2 sessi. In entrambi i tipi c'è una predilezione per l'orecchio nei maschi e per il naso nelle femmine. Il dorso è la seconda localizzazione in ordine di frequenza per i carcinomi basocellulari, l'arto superiore lo è per i carcinomi squamocellulari, soprattutto per le donne. La localizzazione agli arti inferiori per entrambi i tipi istologici è più frequente nelle donne. Si ha quindi questa tendenza all'insorgenza nelle superfici esposte alla radiazione solare.

4. L'aumento costante con l'età.

I tumori cutanei raramente insorgono prima dei 20 anni: l'incidenza aumenta progressivamente con l'età ed è costantemente più alta negli uomini rispetto alle donne. Queste osservazioni sono state interpretate come effetto di una maggiore esposizione alla radiazione ultravioletta dei maschi per motivi lavorativi.

I dati della survey del National Cancer Institute indicano che nelle aree più a Sud i tassi età-specifici nei maschi cominciano a distaccarsi da quelli delle femmine intorno ai 30 anni, mentre nelle regioni più settentrionali questo avviene intorno ai 45 anni, probabilmente per una più bassa esposizione cumulativa ai raggi ultravioletti a Nord (Scotto, 1996b).

5. Il trend temporale connesso con la diffusione dell'uso del tempo libero in attività sportiva e in vacanza e con la pratica dell'abbronzatura.

L'analisi del trend temporale è complicata dal problema della sotto-registrazione di casistica nei RT. Il registro tumori del British

Columbia, fornisce per gli anni 1973-87 una stima probabilmente affidabile, perchè nel periodo considerato le condizioni di registrazione sembrano rimaste invariate. Nel quindicennio esaminato il tasso di incidenza dei carcinomi basocellulari è passato da 70.7 a 120.4 casi per 100000 ab. negli uomini e da 61.5 a 92.2 nelle donne (standard: popolazione mondiale); i tassi per i carcinomi squamocellulari sono passati da 16.6 a 31.2 negli uomini e da 9.4 a 16.9 nelle donne. Nel complesso il tempo di raddoppio dell'incidenza è di circa 20 anni (Gallagher, 1990).

6. Aumento di rischio connesso con la migrazione in zone a maggior insolazione

L'osservazione di popolazioni migranti verso l'Australia e provenienti da zone a più basso rischio ha mostrato rischi aumentati soprattutto nei soggetti immigrati dai paesi del Nord Europa, ma anche (seppur in modo meno marcato) negli emigrati dall'Europa meridionale (Armstrong, 1983).

7. La frequenza maggiore in gruppi professionali ad elevata esposizione permanente (agricoltori e pescatori)

*8. Rischi elevatissimi per coloro che sono affetti da una rara condizione genetica (*xeroderma pigmentosum*).*

Tale condizione è caratterizzata da un difetto nell'enzima responsabile delle riparazioni ai danni del DNA, che determina un rischio elevatissimo di sviluppare tumori multipli della cute in giovane età e anche per lievi esposizioni alla luce del sole.

Dunque l'evidenza epidemiologica degli effetti della radiazione ultravioletta sui tumori cutanei non melanocitari è prevalentemente indiretta e le attuali conoscenze sono prevalentemente derivate dall'interpretazione dei dati descrittivi.

Gli studi analitici sono limitati a pochi studi caso-controllo la maggior parte dei quali sono ritenuti metodologicamente deboli soprattutto per la difficoltà di disporre di misure oggettive di esposizione solare. Molti di questi studi infatti misurano l'intensità della esposizione solare attraverso questionari, talvolta anche autosomministrati, in cui viene chiesto il numero di scottature, etc. L'errore più evidente in questa misurazione è il cosiddetto "recall bias", intendendo con questo termine il fatto che sono dipendenti da un ricordo soggettivo che pertanto può essere erroneo.

Fra gli studi analitici di popolazione, lo studio caso-controllo realizzato da Kricker e Armstrong nell'ambito di una survey in Australia è adeguato per dimensione, disegno, metodi per la determinazione dell'esposizione e metodi di analisi. Questo studio ha messo in evidenza per i carcinomi basocellulari Rischi Relativi significativamente superiori all'unità per i seguenti fattori: difficoltà di abbronzarsi e tendenza a scottarsi, presenza di

lentiggini nell'infanzia, presenza di nei sul dorso e di lesioni elastosiche solari sul collo. Per i carcinomi spinocellulari è risultata significativa solo la presenza delle lesioni elastosiche sulla cute del collo (Krieger, 1994). Le evidenze epidemiologiche associano quindi lo sviluppo di un tumore cutaneo non melanocitario con l'esposizione solare continua e questo è particolarmente vero per i carcinomi squamocellulari. E' stato suggerito che le esposizioni intermittenti possano essere coinvolte nello sviluppo dei carcinomi basocellulari sulla base della distribuzione anatomica (la seconda sede è il tronco) e per la minor intensità della relazione dose-risposta ad elevate esposizioni (evidenziata ad esempio dall'approssimarsi all'equatore).

Inoltre nel 1995 è stato suggerito da Gallagher che il rischio per i carcinomi basocellulari sia da mettere in relazione con esposizioni intense e scottature durante l'infanzia e l'adolescenza (Gallagher 1995a, Gallagher 1995b).

Melanoma

Per il melanoma i dati dei Registri Tumori sono adeguati e sono disponibili e affidabili anche i dati di mortalità. Come per i tumori cutanei non melanocitari, il melanoma è prevalentemente un tumore delle popolazioni di razza bianca: negli Stati Uniti l'incidenza nei bianchi è circa 10 volte superiore rispetto ai neri che vivono nelle stesse aree.

L'incidenza del melanoma nel mondo presenta una variazione molto ampia. I tassi più elevati si osservano nei bianchi in Australia e Stati Uniti, in alcune popolazioni del nord Europa (Norvegia e Danimarca) e in Svizzera. Livelli intermedi si registrano nel resto dell'Europa, in Sud America, mentre le popolazioni asiatiche osservate da Registri presentano un rischio molto basso (IARC, 1998).

Sebbene l'incidenza del melanoma sembri aumentare con l'approssimarsi all'equatore in molte popolazioni (Stati Uniti ed Australia), tale pattern non è ovunque consistente; in Europa ad esempio il tasso è più elevato a Nord (in Norvegia e Svizzera) piuttosto che a Sud (Francia e Italia). Questa apparente anomalia trova una spiegazione nelle diverse caratteristiche costituzionali di colore della pelle degli abitanti dei diversi paesi europei. In Europa gli individui più suscettibili alla luce ultravioletta, in termini di caratteristiche cutanee, risiedono a Nord e solo recentemente hanno avuto esposizioni significative al sole.

In Europa quindi l'etnicità maschera l'effetto della latitudine, mentre negli Stati Uniti questo non si verifica, perché i passati flussi migratori di persone provenienti dall'Europa sono avvenuti in modo casuale e hanno determinato un aggiustamento naturale per etnicità.

La distribuzione corporea è differente nei due sessi: la localizzazione all'arto superiore e al viso sono equifrequenti, la localizzazione al dorso è più frequente negli uomini quella all'arto inferiore lo è nelle donne. Si tratta di parti del corpo non abitualmente esposte al sole. Questo pattern è comune sia alle popolazioni ad alto che a basso rischio, sia al melanoma superficiale che nodulare.

I tassi di incidenza età-specifici crescono abbastanza rapidamente fino ai 50 anni, dopo di che la pendenza diminuisce soprattutto nelle donne. Solo i melanomi della faccia mostrano un incremento esponenziale all'aumentare dell'età, come ci si può aspettare per un tumore causato da una esposizione cumulativa ad un agente eziologico, mentre per le altre sedi di insorgenza i tumori crescono fino alla mezza età e dopo viene raggiunto un plateau.

Nella maggior parte delle popolazioni di pelle bianca si è assistito negli ultimi 30 anni ad un aumento cospicuo del melanoma (da 1-2 casi a più di 10 casi per 100.000 ab.). Tale incremento di incidenza è reale e solo in parte spiegabile con l'aumento della capacità diagnostica. Anche per i melanomi, come per i tumori cutanei non melanocitari il tempo di raddoppio dell'incidenza è di circa 20 anni.

Nei paesi della Comunità Europea fra il 1970 e il 1990 la mortalità mostra un incremento significativo dei tassi in entrambi i sessi (maschi + 90% e femmine +73%) (*Geddes, 1994*).

Gli studi sulla mortalità nelle popolazioni emigrate dall'Europa verso l'Australia hanno evidenziato un aumento di rischio, legato alla giovane età al momento della migrazione più che alla durata della residenza, indicando con questo il ruolo delle esposizioni nei primi anni di vita (*Khlat, 1994*).

Anche per i melanomi, come per i tumori cutanei non melanocitari il ruolo causale della luce solare è scaturito dall'esame dei dati descrittivi ora riassunti: l'effetto protettivo della pigmentazione cutanea, l'incidenza crescente nel tempo, l'effetto sui migranti, etc. Tuttavia altre osservazioni sono apparentemente in contraddizione con questa ipotesi: in molte popolazioni il melanoma è più frequente nelle donne che negli uomini, sebbene gli uomini abbiano più probabilità di lavorare all'aperto, il picco di incidenza nella mezza età non supporta una ipotesi di dose cumulativa, infine le sedi di insorgenza più frequenti non sono in parti del corpo massivamente esposte alla luce solare (*Armstrong, 1996*).

Queste osservazioni portarono alla metà degli anni 70 postulare l'ipotesi sulle esposizioni intermittenti: l'incidenza del melanoma è da mettere in relazione con un certo pattern di esposizione al sole (esposizioni non frequenti, ma intense) piuttosto che ad un effetto di dose cumulativa di esposizione.

A partire da questa ipotesi sono stati realizzati un numero consistente di studi caso-controllo nel corso degli anni 80 e 90 per verificare sugli individui

(e non su dati aggregati) la relazione fra melanoma e esposizione solare. Si tratta di studi metodologicamente adeguati, anche se permane il problema di disporre di misure oggettive di intensità di esposizione solare.

Molti di questi studi hanno inoltre puntato l'attenzione sulle esposizioni intense e sulle scottature solari nel corso dell'infanzia e della adolescenza. I risultati di questi studi, condotti in Australia, Stati Uniti, Danimarca e Italia hanno evidenziato un aumento del rischio di 2-3 volte associato con scottature solari in età giovanile, mentre l'associazione è risultata incostante per le scottature in età adulta (Whiteman D, 1994).

Nel 1997, sull'*International Journal of Cancer*, è stata pubblicata una revisione sistematica di 29 studi caso-controllo sull'associazione fra melanoma e esposizione solare (Elwood, 1997). Tali studi mostravano tutti un' associazione positiva con una esposizione intermittente (Rischio relativo 1.87), un ridotto rischio per forti esposizioni lavorative (0.86) e un più limitato eccesso significativo per la esposizione totale (1.20). La revisione ha tuttavia evidenziato un incremento significativo del rischio in relazione alle scottature in qualsiasi fascia di età (anche durante l'età adulta).

La relazione esistente fra esposizione solare e rischio di sviluppare un melanoma è riportata in diversi modelli ipotetici dose-risposta. Armstrong (Armstrong, 1994) ha recentemente presentato un modello che separa le tre componenti che intervengono nella determinazione del rischio: la dose totale, il pattern di esposizione e il tipo di pelle. Per qualunque pattern di esposizione (intermittente o continuo) il rischio di melanoma aumenta per coloro che si abbronzano poco; invece per coloro che si abbronzano più facilmente il rischio aumenta se il pattern di esposizione è intermittente, mentre se l'esposizione è continua, il rischio decresce e poi raggiunta una certa dose-soglia aumenta nuovamente in proporzione alla dose totale di radiazione ultravioletta.

Quindi se da un lato gli studi descrittivi evidenziano l'esistenza di una relazione con l'esposizione solare, gli studi analitici hanno mostrato la complessità della relazione dose-risposta.

BIBLIOGRAFIA

1. ARMSTRONG BK, WOODINGS T, STENHOUSE NS, AND MCCALL MG *MORTALITY from cancer in migrants to Australia 1962-1971*, Perth, University of Western Australia, 1983.
2. ARMSTRONG BK, *The epidemiology of Melanoma: where do we go from here?*, in: GALLAGHER RP, ELWOOD JM, (Eds) *Epidemiological aspects of Cutaneous Malignant Melanoma*, Boston: Kluwer Academic Publishers, pp.307-323. 1994.
3. ARMSTRONG BK, AND ENGLISH DR, *Cutaneous Malignant Melanoma*, in: SCHOTTENFELD AND FRAUMENI JF (EDS), *Cancer Epidemiology and prevention*, Oxford University Press, New York. Oxford 1282-1312, 1996.
4. ELWOOD JM, AND JOPSON J, *Melanoma and sun exposure: an overview of published studies*, Int J Cancer: 73, 198-203, 1997.
5. GALLAGHER RP, MA B, MC LEAN D, YANG CP, HO V, CARRUTHERS JA, WARSHASKI LM, *Trends in basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and melanoma of the skin from 1973 to 1987*, J Am Acad Dermatol, 23:423-431, 1990.
6. GALLAGHER RP, HILL GB, BAJDIK CD, et al, *Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer: I. Basal cell carcinoma*. Arch Dermatol 131:157-163. 1995a
7. GALLAGHER RP, HILL GB, BAJDIK CD et al, *Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer: I. Squamous cell carcinoma*, Arch Dermatol 131:164-169. 1995a
8. GEDDES M, BALZI D, TOMATIS L, *Progress in the fight against cancer in EC countries changes in mortality rates, 1970-90*, European Journal of Cancer Prevention, Vol 3, 1994.
9. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, *Solar and Ultraviolet Radiation*, IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 55, Lyon, IARC, 1992.
10. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. VII, Lyon, IARC 1998
11. KHLAT M, VAIL A, PARKIN M, GREEN A, *Mortality from melanoma among migrants to Australia: variation by age at arrival and duration of stay*, Am J Epidemiol 135:1103-1113, 1992.

12. KRICKER A, ARMSTRONG BK, ENGLISH DR, *Sun exposure and non-melanocytic skin cancer*, Cancer Causes and Control. Vol 5, 1994.
13. SCOTTO J, FEARS TR AND FRAUMENI JF, *Solar radiation*, in: SCHOTTENFELD AND FRAUMENI JF EDS, *Cancer Epidemiology and prevention*, Oxford University Press, New York. Oxford 355-372,1996.
14. SCOTTO J, FEARS TR, KRAEMER KH, AND JF FRAUMENI, *Nonmelanoma skin cancer*, in: SCHOTTENFELD AND FRAUMENI JF EDS, *Cancer Epidemiology and prevention*, Oxford University Press, New York. Oxford 1313-1330,1996.
15. WHITEMAN D, GREENE A, *Melanoma and sunburn*, Cancer Causes and Control, Vol 5 ,564-572, 1994

Esiste un ruolo per l'esposizione agli UV-B nella cataratta e nella degenerazione maculare legate all'età?

GIOVANNI MARAINI

La cataratta e la degenerazione maculare legata all'età sono fra le prime cause di cecità nel mondo.

La cataratta senile rappresenta la prima causa in assoluto di cecità curabile, ma la sua elevata prevalenza, aggravata dall'aumentare dell'età media della popolazione, fa sì che essa costituisca, soprattutto nei paesi non industrializzati, un onere spesso insostenibile per le strutture di sanità pubblica.

La degenerazione maculare è la causa più frequente di cecità nei paesi industrializzati in quanto le possibilità di rallentarne la progressione è ristretta ad una percentuale trascurabile dei malati e con risultati incerti.

In entrambe queste malattie il principale fattore di rischio sinora identificato è rappresentato dall'età e per entrambe la possibilità che uno dei fattori patogenetici possa essere ricercato nell'insulto ossidativo è oggetto di particolare attenzione. Fra i fattori che giustificano una tale ipotesi vi sono la esposizione dei tessuti oculari alla radiazione visibile/UV-B con la conseguente possibile formazione di forme reattive dell'ossigeno mediante reazione fotochimica dell' O_2 in presenza di donatori di elettroni, la presenza nell'occhio di sostanze che possono svolgere una azione fotosensibilizzante (ad esempio la lipofuscina nell'epitelio pigmentato retinico), la presenza nell'umor acqueo di H_2O_2 ed il fatto che la retina costituisce il tessuto del corpo a più elevato flusso ematico e di conseguenza esposto alla più elevata concentrazione di ossigeno.

Molte delle alterazioni biochimiche presenti nella lente catarattosa sono di origine ossidativa e l'incubazione in vitro del cristallino in presenza di uno stress ossidativo costituisce il più utilizzato fra i modelli sperimentali di cataratta. Non è stato invece sino ad ora identificato un soddisfacente modello sperimentale per la degenerazione maculare e le evidenze in favore dell'ipotesi ossidativa sono al momento attuale per lo più indirette e basati su dati epidemiologici di tipo osservazionale.

Verranno discussi in dettaglio i dati disponibili relativi alla esistenza di una associazione fra esposizione alla luce solare ed agli UV-B e cataratta senile e degenerazione maculare. Questi dati sono nettamente più numerosi per la cataratta, malattia in cui una associazione con l'esposizione alla luce/UV-B può essere considerata dimostrata in maniera convincente almeno per la cataratta corticale in quanto confermata da un numero ormai considerevole di osservazioni.

Un supporto indiretto ad un ruolo causale dell'esposizione alla luce solare è anche fornito dalla maggiore prevalenza con cui le opacità corticali sono riscontrabili nel quadrante nasale inferiore della lente, il più esposto per motivi geometrici all'irradiazione. Più difficile è individuare la possibile rilevanza clinica di questa associazione considerando che le opacità corticali, che pure sono percentualmente le più frequenti, sono quelle clinicamente meno spesso responsabili di un intervento chirurgico.

Più limitati sono i dati relativi alla degenerazione maculare, per la quale in cui un'associazione con l'esposizione alla luce è al momento attuale assai incerta.

Un'associazione fra esposizione UVB e malattia non è stata al momento dimostrata e la maggior parte delle evidenze in favore sono di tipo indiretto.

Occorre rilevare peraltro che numerosi sono i fattori che rendono spesso difficoltosa l'interpretazione di questo tipo di studi. Fra di essi non ultima la difficoltà di validazione di una quantizzazione dell'esposizione durante l'arco di molti decenni di vita, ottenuta mediante l'utilizzo di questionari.

Fotoprotezione oculare e PUVA-terapia

GIOVANNI RECCHIA, MAURO DE CONCINI

La cataratta è l'opacamento della lente o cristallino, normalmente trasparente, dell'occhio. Dopo i 50 anni sono presenti delle opacità del cristallino che non sempre danno luogo ad alterazioni visive. A 60 anni il 60% della popolazione va incontro ad opacità lenticolari clinicamente evidenti.

Le cause della cataratta senile sembrano in parte legate a fattori ambientali esterni, come per es. l'esposizione ai raggi UV dello spettro solare. Altre cause di cataratta sono da riferire alla presenza di disturbi metabolici (diabete, galattosemia), uso di farmaci (cortisone, allopurinolo), malattie oculari (uveiti), trattamenti con radiazioni ionizzanti, presenza di dermatiti ("cataratta sindermatotica").

Gli studi sulla carattogenesi da UV fanno riferimento alle esperienze sulla cataratta brunescente degli animali e a studi epidemiologici correlati alla latitudine e alle caratteristiche occupazionali dei soggetti, come recentemente dimostrato dal Salisbury Eye Evaluation Project (JAMA, agosto 1998) che evidenzia un incremento delle opacità corticali in una coorte di 2520 persone parallelamente all'aumento dell'esposizione oculare agli UVB.

La fotochemioterapia (PUVA), terapia introdotta nei primi anni '70, si basa sull'impiego di una fonte di emissione di UVA artificiali in combinazione con un farmaco fotosensibilizzante della famiglia delle furocumarine, in genere l' 8-metossipsoralene (8-MOP). Questo farmaco, somministrato per via orale, si diffonde nell'organismo e nella cute ove viene reso attivo dalle radiazioni UVA, in virtù della sua capacità di legarsi alle basi puriniche e pirimidiniche del DNA cellulare inibendone la sintesi e quindi bloccando la replicazione della cellula (effetto antiproliferativo o fotodinamico di tipo I).

Altro meccanismo è quello del danno diretto sulle membrane cellulari tramite la formazione di radicali liberi dell'ossigeno (reazione fotodinamica di tipo II).

La PUVA possiede inoltre un effetto immunosoppressivo ed un effetto pigmentogenetico. Tutti questi effetti sono sfruttabili in terapia per la cura di una varietà di dermopatie, quali la psoriasi grave, i linfomi cutanei T, la vitilagine, la dermatite atopica ecc.

Le prime segnalazioni sulla possibilità di indurre cataratta con l'associazione 8-MOP e UVA risalgono al 1960 con gli studi di Cloud sugli animali utilizzando dosi elevatissime di UVA. Lerman nel 1977 dimostrò la possibilità che l'8-MOP penetri il cristallino dei ratti e che sotto l'influenza degli UVA si formino dei fotoprodotti fra lo psoralene e le proteine della lente con conseguente accumulo e persistenza in essa. Glew e Lafond nel 1984 in uno studio prospettico su pazienti trattati con PUVA e protezione oculare non hanno evidenziato aumento di cataratta rispetto alla popolazione normale. Boukes nel 1985 evidenziò 3 casi di possibile cataratta in uno studio retrospettivo su 408 pazienti seguiti per 6 anni. Una multicentrica di Stern dell'85 su 1299 pazienti seguiti per 5 anni non evidenzia aumento di rischio di cataratta e nemmeno correlazione con la dose somministrata. Nemmeno gli studi di Cox e Mackie sono convincenti sulla possibilità di indurre cataratta con la PUVA. L'ultimo lavoro importante è quello di Stern del 1994 su una coorte di 1235 pazienti seguiti per 10 anni, che rileva un aumento della prevalenza di cataratta nucleare e sottocapsulare posteriore sotto i 65 anni se correlato con il Framingham Eye Study, ma poi conclude affermando che il dato potrebbe dipendere da differenze nei criteri diagnostici usati nei due gruppi o da altri fattori catarattogeni presenti nel gruppo PUVA che comunque utilizzò correttamente la fotoprotezione oculare.

Mi pare possa essere interessante presentare anche la nostra casistica di 320 pazienti trattati con PUVA presso il nostro Ospedale, peraltro selezionati per criteri di età (dai 24 ai 56 anni; maschi 179, femmine 141) e per assenza di malattie metaboliche o cardiovascolari che potessero causare dei danni a carico della lente o della retina. Le patologie cutanee trattate sono:

- Psoriasi	234
- Micosi fungoide	12
- Dermatite atopica	19
- Vitiligine	26
- PMLE	9
- Alopecia areata	12
- Altre patologie	8

La dose cumulativa di UVA variava da un minimo di 98 ad un massimo di 870 joule/cmq.

Gli occhi esaminati sono stati 640 ed i pazienti sono stati esaminati all'inizio e alla fine di ogni ciclo con un periodo di osservazione di 8 anni (follow-up medio di 6,2 anni). I parametri oftalmologici esaminati furono i seguenti: oltre ai disturbi soggettivi riferiti dal paziente, è stato fatto l'esame dell'acuità visiva in frazione di decimi, naturale e corretta in caso di ametropia, la biomicroscopia e retroilluminazione con lampada a fessura

in midriasi massimale del cristallino nelle varie componenti strutturali (capsula, corticale e nucleo), l'esame del fundus, e nei casi di terapie prolungate (es. linfomi e dermatite atopica) come pure nei casi dubbi è stato eseguito esame angiografico retinico a fluorescenza dopo l'ultimo ciclo di PUVA (totale 31 pazienti), con attenzione in particolare al polo posteriore alla ricerca di eventuali danni a carico dell'epitelio pigmentato e della retina.

La determinazione del visus unitamente ad un'attenta analisi biomicroscopica del cristallino rappresentano tuttora una metodica valida ed attendibile di valutazione di un possibile danno lenticolare fotoindotto. Non si è ritenuto invece opportuno effettuare anche registrazioni fotografiche per la difficoltà di inquadrare a distanza nel medesimo paziente la stessa sezione ottica della lente.

Dai risultati si rileva come in nessuno dei 460 occhi esaminati si siano rilevate opacità a carico del cristallino, nonostante i ripetuti cicli di fotochemioterapia ed il lungo periodo di follow up. L'esame dell'acuità visiva naturale ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa dei valori di partenza e ciò era dovuto ad ametropie preesistenti e non più compensate, soprattutto nella fascia di età più avanzata (40-56 anni). L'acuità visiva corretta è rimasta invariata in tutti i casi fototrattati ad eccezione di un paziente il cui occhio dx. subì un grave trauma corneale durante il follow up. L'esame oftalmoscopico e fluorangiografico non ha evidenziato alterazioni di tipo fototossico a carico dei vari strati retinici e dei tessuti pigmentati endoculari.

La PUVA si può quindi considerare sicura per l'occhio? Si, alle seguenti condizioni, come dettato nelle raccomandazioni del British Photodermatology Group: a) che l'occhio sia protetto con lenti adatte per almeno 12 ore dall'assunzione dello psoralene; b) che la protezione sia protratta per 24 ore in caso di bambini, cataratta preesistente, dermatite atopica; c) che il follow up sia frequente per i casi di atopia, cataratta congenita o afachia. I rischi possono essere ulteriormente minimizzati effettuando una oculata scelta del paziente da sottoporre a PUVA, evitando l'associazione con farmaci catarattogeni ed utilizzando negli altri casi ove possibile la bath PUVA. Quest'ultima, non necessitando di somministrazione di psoralene per via orale, è virtualmente esente da rischi catarattogeni.

Quali lenti utilizzare per la protezione? Quelle che rispondono ai seguenti criteri di trasmissibilità degli UVA stabiliti da Cox e R. Mackie nel 1988, posto che i più pericolosi sono gli UVA corti : 10% a 390 nanometri (nm), 5% a 380 nm., 2% a 370 nm., 1% a 360 nm. ed inferiori.

Le lenti scure in un primo tempo consigliate in realtà non offrirebbero una protezione adeguata sia per la scarsa compliance (il paziente tende a non utilizzarle per il tempo prescritto) sia perché la maggior dilatazione

della pupilla che producono farebbe passare più UVA. Per tale motivo vengono consigliate lenti chiare o sfumate con rivestimenti in resina anti UV del tipo Norville Orcolite UV 400, Essilor Orma UVX, Rodenstock Perfalit Lambda 400, e le Polaroid polarizzate.

In conclusione, dal nostro studio e dai dati della letteratura possiamo concludere che la PUVA-terapia è oftalmologicamente sicura anche per cicli prolungati, che l'afachia e la cataratta non sono controindicazioni alla terapia se con adeguata protezione, che il rischio maggiore deriva probabilmente più dagli UVB di tipo naturale, ed infine che la cataratta è una patologia benigna facilmente operabile e pertanto gli enormi vantaggi offerti dalla fotochemioterapia superano di gran lunga gli eventuali rischi oculari.

BIBLIOGRAFIA

1. WEST SK, DUNCAN DD, MUÑOZ B, RUBIN GS, FRIED LP, BANDEEN-ROCHE K, SCHEIN OD, *Sunlight exposure and risk of lens opacities in a population-based study: the Salisbury Eye evaluation Project*, IAMA 1998, 26. 280(8): 714-8.
2. HILLER R, SPERDUTO RD, EDERER F, *Epidemiologic association with nuclear-cortical and posterior subcapsular cataracts*, Am J Epidemiol 1986, 124: 916-9
3. BOUKES RJ, VAN BALEN AT, BRUYNZEEL DP, *A retrospective study of ocular findings in patients treated with PUVA*, Doc Ophtalmol 1985, 59:11-19
4. PARRISH JA, FITZPATRICK TB, TANENBAUM L, PATHAK MA, *Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and long wave ultraviolet light*, N Engl J Med 1974, 291: 1207-11.
5. CLOUD TM, HAKIM R, GRIFFIN AC, *Photosensitization of the eye with methoxsalen*, Arch Ophtalmol 1961, 66: 689-94
6. LERMAN S, MEGAW J, WILLIS I, *Potential ocular complication from PUVA therapy and their prevention*, J Invest Dermatol 1980, 74. 197-9
7. COX NH, JONES SK, DOWNEY DJ, TUYP EJ, JAY JL, MOSELEY H, MACKIE RM, *Cutaneous and ocular side-effects of oral photochemotherapy. Results of an 8-year follow up study*, Brit J Dermatol 1987, 116: 145-52
8. STERN RS, PARRISH JA, FITZPATRICK TB, *Ocular findings in patients treated with PUVA*, J Invest Dermatol 1985, 85: 269-73
9. STERN RS, *Photochemotherapy Follow-Up Study: Ocular lens findings in patients treated with PUVA*, J Invest Dermatol 1994, 103: 534-8
10. MOSELEY H, JONES SK, *Clear ultraviolet blocking lenses for use by PUVA patients*, Brit J Dermatol 1990, 123: 775-81
11. BRITISH PHOTODERMATOLOGY GROUP, *British Photodermatology Group guidelines for PUVA*, Brit J Dermatol 1994, 130: 246-55.

La prevenzione primaria dei tumori cutanei. Campagne di educazione sanitaria per una corretta esposizione al sole

MARIO CRISTOFOLINI

L'esposizione al sole è considerata la principale causa di tutti i tumori cutanei compreso il melanoma.

Il legame tra sole e tumori cutanei è peraltro complesso e varia a seconda dei vari tipi di neoplasie.

In particolare il carcinoma spinocellulare presente quasi esclusivamente nell'anziano è direttamente collegato all'esposizione cronica cumulativa al sole. Spesso preceduto da cheratosi attiniche è localizzato nelle sedi fotoesposte.

Il carcinoma basocellulare, il tumore cutaneo più frequente, è presente più spesso nell'adulto e risulta essere correlato ad esposizione intermittente al sole; può far parte di sindromi a carattere familiare ed è localizzato oltre che sulle sedi fotoesposte anche sul tronco.

Infine il melanoma, tumore molto aggressivo e responsabile del 95% dei decessi causati da neoplasie cutanee, è stato particolarmente studiato al fine di documentare la responsabilità della esposizione al sole nella sua insorgenza. Da una recente analisi, basata su 29 studi caso-controllo si ricava che vi è un'associazione positiva con l'esposizione intermittente al sole, in particolare se assunta per motivi ricreazionali, mentre vi è un'associazione negativa per esposizione al sole di tipo occupazionale cumulativo. Anche l'anamnesi positiva per ustioni solari verificatesi durante l'infanzia ma anche a qualsiasi età (che indica l'avvenuta esposizione acuta al sole) è correlata ad aumento di rischio di melanoma.

I tumori cutanei sono inoltre positivamente correlati ad alcune caratteristiche fenotipiche quali la carnagione chiara e con cute che si scotta e non si abbronzà al sole, (vedi fototipi) i capelli biondo chiari e soprattutto rossi. Infine la presenza di alterazioni causate dal sole quali lentiggini solari, ma anche i nevi melanocitici, comporta un aumento netto per il rischio di tumori cutanei e di melanoma in particolare.

Fotoesposizione

L'esposizione alla radiazione UV può provocare danni alla pelle ed in particolare gli UVA inducono fotoinvecchiamento e concorrono con gli UVB nel determinare l'insorgenza dei tumori cutanei. La fotoprotezione che deve essere realizzata con creme solari contenenti filtri anti UVA e anti UVB ad alto fattore di protezione è risultata efficace nel ridurre il rischio di cheratosi attiniche ma non sembra aver diminuito (in alcuni lavori scientifici anzi sembra aver aumentato) il rischio di melanoma.

Non esiste pertanto allo stato attuale alcuna prova che le creme solari possano avere efficacia confrontabile con quella delle precauzioni tradizionali (cioè evitare il sole nelle ore centrali della giornata ed indossare cappelli ed indumenti protettivi).

Prevenzione primaria

La prevenzione primaria ha come fine la riduzione dell'incidenza delle neoplasie e si realizza con compagne di educazione sanitaria.

In una popolazione come la nostra formata da soggetti con fototipo 3 e 4 i messaggi devono essere improntati al buon senso e devono essere indirizzati a sostituire il concetto di esposizione solare fine a se stessa e dell'abbronzatura a tutti i costi con il piacere di stare all'aria aperta ed il principio di evitare i danni del sole.

Più incisivo e mirato deve essere il messaggio indirizzato ai soggetti predisposti che pur non dovendo generare eccessiva ansia, deve indicare i reali rischi connessi con l'esposizione solare: dalle scottature all'invecchiamento cutaneo e all'insorgenza di tumori della pelle.

Possono essere consigliate creme solari ad alta protezione che per essere efficaci devono essere applicate più volte nella giornata, essere resistenti all'acqua ed alla traspirazione e contenere filtri per raggi UVA e UVB.

Le creme con soli filtri UVB infatti riducendo le scottature favoriscono le esposizioni prolungate che aumentano il rischio di tumori.

Data l'incertezza sulla reale efficacia nel prevenire i tumori delle creme con filtri solari è necessario insistere sulla fotoprotezione da attuare con indumenti, cappelli con visiera, camicie, magliette, occhiali ed evitando l'esposizione al sole nelle ore centrali della giornata.

Al fine di ridurre il rischio più importante dei tumori cutanei e cioè le scottature in età infantile, i messaggi devono essere rivolti ai genitori, medici scolastici, insegnanti delle scuole elementari, operatori dell'area sportiva. Deve essere coinvolto in particolare il medico di medicina generale che, conoscendo i propri assistiti, è in grado di selezionare i soggetti a rischio a cui indirizzare i messaggi per una corretta prevenzione primaria.

I migliori risultati si ottengono con programmi televisivi eventualmente supportati da testimonial che danno messaggi chiari e comprensibili: l'abbronzatura è il risultato di un danno, nei soggetti a pelle chiara il sole invecchia precocemente la pelle e induce un aumento di tutti i tipi di tumori della pelle. Possono anche essere utilizzati libretti, da distribuire ad esempio nelle agenzie che organizzano viaggi per vacanze al sole, aeroporti ecc. Sono anche efficaci articoli su giornali, riviste, conferenze ecc.

L'utilizzo di appositi questionari consente la valutazione delle modificazioni nelle abitudini della popolazione per quanto riguarda l'esposizione al sole.

Per documentare le variazioni dell'incidenza e della mortalità da tumori cutanei è necessario organizzare un buon registro tumori prima, durante e dopo la compagna, tenendo presente che i risultati si evidenziano non prima di 10-15 anni.

Seguono alcuni esempi di testo per materiali informativi da utilizzare nelle campagne di educazione sanitaria per la prevenzione primaria dei tumori della pelle.

a) Non tutte le persone reagiscono allo stesso modo al sole

I 6 Fototipi

1. Capelli biondo-rossi, occhi chiari, carnagione molto chiara con efelidi, estremamente sensibile, si scotta sempre al sole e non si abbronzà;
2. Capelli biondi, castano-chiari, occhi chiari, carnagione chiara, spesso con efelidi, sensibile, reagisce quasi sempre ai colpi di sole e si abbronzà leggermente;
3. E' il tipo più frequente: capelli castani, carnagione bruno-chiara, occhi chiari o scuri, reagisce a volte ai colpi di sole, abbronzatura pronunciata;
4. Capelli castano-scuro o neri, carnagione da olivastra a scura, occhi scuri, pelle poco sensibile, reagisce raramente ai colpi di sole e si abbronzà sempre;
5. Capelli neri, carnagione bruno-olivastra che non reagisce al sole;
6. Capelli neri, carnagione nera, tipo razza nera.

b) Decalogo della fotoprotezione: “Mi piace stare all'aria aperta ma mi proteggo dal sole”

1. Evita le esposizioni eccessive e le scottature da sole soprattutto nei bambini ed in presenza di cute pallida che si abbronzà con difficoltà e si scotta facilmente;

2. I bambini fino al 6° mese non devono essere esposti al sole;
3. Evita le esposizioni al sole nei climi caldi attorno al mezzogiorno;
4. Utilizza indumenti, cappello con visiera, camicie, magliette, occhiali;
5. Utilizza l'ombra naturale (alberi) e crea protezioni come ombrelloni, ecc..;
6. Ricorda che la migliore fotoprotezione è l'ombra e che un indumento appropriato protegge più di qualunque crema solare;
7. Usa, specie se la tua pelle è pallida creme solari ad alta protezione che contengano filtri che bloccano non solo gli UVB, responsabili delle scottature, ma anche gli UVA;
8. Le creme antisolari devono essere applicate in superficie non massaggiando, in dosi adeguate più volte al giorno ed essere resistenti all'acqua;
9. Alcune sedi sono da proteggere in modo particolare: naso, orecchie, petto, spalle, dorso piedi, cuoio capelluto (se calvi);
10. Evita l'abbronzatura "artificiale" (lettini UVA) che oltretutto invecchia precocemente la pelle.

c) Il sole e la pelle. Luoghi comuni; miti (M) e realtà (R)

M. I bambini per crescere bene necessitano di una forte esposizione solare.
 R. Per la salute del bambino ed evitare il rachitismo (la luce solare stimola la produzione di vitamina D) sono sufficienti piccole quantità di raggi UV. Al contrario le esposizioni solari eccessive in giovane età, sono correlate con l'aumento del rischio di tumori cutanei.

M. Il bimbo (l'uomo) abbronzato è più sano.
 R. L'abbronzatura è il segno di un danno non solo transitorio.

M. Negli ultimi anni il sole è cambiato.
 R. Non è vero: è cambiato invece il nostro comportamento, aumentando il numero e l'intensità delle esposizioni al sole.

M. I danni dell'esposizione solare sono solo temporanei e si riparano spontaneamente.
 R. Anche se le scottature superficiali sono facilmente guaribili il danno profondo rimane e nel tempo (dopo 20-30 anni) diviene evidente (fotoinvecchiamento, tumori, ecc).

M. Il tumore della pelle si sviluppa come processo naturale dell'invecchiamento indipendentemente dagli stili di vita.

R. E' vero che il tumore cutaneo è più presente nell'anziano ma è documentato il ruolo causale delle eccessive esposizioni solari specie in giovane età.

Ricerche epidemiologiche dimostrano che le modificazioni nel nostro comportamento verso il sole hanno determinato l'insorgenza dei tumori cutanei (e del melanoma) in soggetti sempre più giovani.

M. Le creme solari sono la migliore protezione contro il sole.

R. Gli attuali filtri solari hanno efficacia nettamente inferiore a quelle delle precauzioni tradizionali (evitare il sole nelle ore centrali della giornata, indossare cappelli ed indumenti).

UV e tumori cutanei non melanoma

MASSIMILIANO SCALVENZI, MARIO DELFINO

I tumori epiteliali cutanei sono tra le più comuni neoplasie e sebbene presentino la più alta incidenza rispetto ad ogni altro tipo di tumore, essi sono associati ad una bassa mortalità.

L'aumentata incidenza, registrata negli ultimi decenni, ha sollecitato l'interesse per la ricerca di metodiche di diagnosi precoce e terapia, ma anche una più accurata e selettiva analisi dei fattori di rischio.

Circa il 95% dei tumori maligni della cute è costituito dal basalioma e dal carcinoma spinocellulare.

Da un punto di vista epidemiologico, tali neoplasie presentano una peculiare distribuzione razziale, geografica e ambientale, con ampie variazioni di incidenza.

Complessivamente sono più frequenti nella razza bianca con un'incidenza diversa nelle varie parti del mondo: sono frequenti soprattutto in quelle aree geografiche in cui la popolazione di pelle chiara viene esposta a grandi quantità di luce solare.

I soggetti a maggior rischio sono quelli con pelle bianca, capelli biondi o rossi, tendenza alle lentiggini o alle ustioni piuttosto che all'abbronzatura.

Recenti studi di epidemiologia analitica hanno evidenziato che per il basalioma un importante fattore di rischio è l'esposizione al sole intermittente e concentrata in età infantile, mentre per il carcinoma spinocellulare il più importante rischio è costituito dalla dose cumulativa di radiazioni attiniche; difatti il rischio aumenta in maniera esponenziale con l'aumento dell'esposizione.

La cute sembra difendersi dagli effetti dannosi indotti dagli UV, modificando la propria struttura (Tab. 1,2).

Tab. 1. Meccanismi citostrutturali di fotoprotezione

- Ipercheratosi ed acantosi
- Iperplasia epidermica (aumento delle mitosi e delle sintesi macromolecolare a 24 h)
- Ispessimento del corneo (a 72 h)
- L'accelerazione dura 7 giorni

Tab. 2. Meccanismi biomolecolari di fotoprotezione

- Aumento di produzione di melanina
- Glutazione ridotto nei fibroblasti (inibizione dei radicali liberi)
- Sintesi di una proteina 32KD nei fibroblasti (antagonista della fotossidazione)
- Aumento di acido urocanico nel sudore
- Potere riflettente del sudore

E' da notare che l'ipercheratosi dura soltanto sette giorni cosicchè i soggetti dediti solo al week-end solare si trovano ogni volta sprovvisti di questa protezione.

L'insieme dell'ipercheratosi, acantosi ed iperpigmentazione fanno sì che la pelle aumenti i propri poteri di protezione di 40 volte.

Nonostante questi complessi meccanismi di fotoprotezione, una parte delle radiazioni solari riesce comunque a superare le varie barriere e ad agire direttamente sulle strutture cellulari, integrando o attivando sostanze dotate di attività fotodinamiche.

Siamo andati a ricercare un modello naturale di photocarcinogenesi, accanto alle ben note malattie genetiche, UV indotte, xeroderma pigmentoso, abbiamo visto che le labbra ed in particolare il labbro inferiore possiedono caratteristiche strutturali e topografiche tali da renderle particolarmente suscettibili al danno carcinogenetico della luce solare.

Lo spessore dell'epitelio delle labbra è sottile e ridotto a pochi strati di cellule, sono assenti lo strato granuloso e lucido, l'epitelio non è corneificato, mancano le strutture annessiali ed inoltre i melanociti sono presenti in minor numero e sono inattivi .

L'ipercheratosi come meccanismo di protezione alla radiazione solare è scarsa e pertanto le labbra sono suscettibili al fotodanno, e quello inferiore riceve una quantità di UV di gran lunga maggiore rispetto al labbro superiore.

Misurazioni eseguite qualche anno fa con apparecchio UV Meter presso la nostra Clinica dimostrano come abbia molta più importanza nella genesi del danno solare l'irradianza diretta rispetto a quella riflessa che è 0 per l'UVB. Si comprende pertanto il danno UVB indotto sul labbro inferiore.

Il carcinoma spinocellulare del labbro inferiore costituisce il 25% dei tumori della cavità orale, e la sua frequenza è maggiore di 60 volte rispetto al labbro superiore. Il maschio è colpito cinque volte più frequentemente rispetto alle femmine. Ciò è probabilmente legato alle abitudini di vita, in quanti femmine sono meno esposte ai fattori favorenti, svolgono attività lavorative in ambienti coperti e fanno uso di cosmetici quali i rossetti che come dimostrato recentemente possono raggiungere un fattore di protezione fino a 6, legato non al colore, ma alla consistenza del cosmetico.

Gli ultravioletti si comportano sul labbro inferiore come carcinogeni completi, avendo un ruolo determinante in tutte le tappe della carcinogenesi (induzione, promozione, progressione).

Sono induttori perché attraverso la formazione di fotoprodotti attivano gli oncogeni o dereprimono i geni soppressori tumorali, promuovono la trasformazione attraverso la depressione immunitaria che si traduce nella proliferazione del clone neoplastico e nella disseminazione; infine la progressione tumorale si realizza attraverso esposizioni multiple intermittenti e/o continue.

La neoplasia si presenta inizialmente con una piccola area ispessita che si allarga lentamente e si accresce sottoforma di sporgenza esofitica ulcerata, sanguinante al minimo trauma e pertanto e spesso ricoperta da una piccola crosta siero-ematica, tale evoluzione può verificarsi lentamente o in pochi mesi.

Gli spinalomi pur potendo prendere origine da cute sana, spesso sono preceduti nella loro insorgenza da lesioni precancerose.

Le osservazioni della clinica del carcinoma del labbro inferiore consentono di cogliere tutte le tappe della progressione neoplastica dalla cheilite attinica al carcinoma invasivo.

E' ipotizzabile un'evoluzione clinica a cui corrisponda una progressione delle alterazioni istologiche: da reperti cellulari e tessutali dell'infiammazione cronica si progredisce alle atipie nucleari delle condizioni precancerose come la leucoplachia, al disordine citoarchitetturale della malattia di Bowen, fino all'invasione neoplastica del derma nel carcinoma invasivo.

La veridicità di quanto affermato lo abbiamo dimostrato con uno studio multicentrico che aveva lo scopo di valutare l'interazione di alcuni fattori clinico-epidemiologici ed istopatologici del carcinoma spinocellulare del labbro inferiore per meglio comprendere le relazioni tra loro esistenti ed identificare indicatori cinetici utili da un punto di vista prognostico.

Dall'analisi dei nostri dati vengono confermati alcuni dati riportati in letteratura quali: prevalente localizzazione al labbro inferiore, rapporto maschi/femmine 2:1, colpite maggiormente le professioni fotoesposte e i fumatori; inoltre viene confermato il ruolo degli indicatori cinetici di progressione neoplastica. In particolare si è vista una forte correlazione tra aumento di PCNA, AgNOR, p53 ed un maggior grado di dedifferenziazione della neoplasia e quindi maggior indice di malignità (Tab. 3).

Tab. 3. Risultati immunoistochimici

	PCNA	AgNOR	P53	Cyclin D1
Ben differenziato	+	++	++	+/-
Moderatamente differenziato	+ /++	+++	++++	++
Dedifferenziato	++++	++++	+++++	+++

Da quanto detto si evince il ruolo determinante dell'UV nella genesi del carcinoma spinocellulare del labbro inferiore. Ulteriori sforzi dovranno essere compiuti nella ricerca di questi e altri indicatori cinetici nelle lesioni che precedono il carcinoma invasivo, in modo da poter avere a disposizione validi indici prognostici.

BIBLIOGRAFIA

1. STROM SS, YAMAMURA Y, *Epidemiology of nonmelanoma skin cancer*, Clin Plast Surg 1997, Oct.24 (4). P 627-36.
2. GALLAGHER R, HILL GB, BAJDIK CD, et AL, *Sunlight exposure, pigmentary factors and risk of non-melanocytic skin cancer.II. Basal cell carcinoma*, Arch Dermatol 1995; 131:157-63.
3. DELFINO M, FABBROCINI G, SAMMARCO E, *La fotocarcinogenesi. Atti del Congresso Nazionale di Dermatologia ed Oncologia Chirurgica*, Punta Ala 1993.
4. AYALA F, *Fotocarcinogenesi e fotoimmunologia* in: P.SANTOIANNI, *Fotodermatologia*, ed. Pengiero Scientifico 1993 vol.I
5. STAIBANO S, DE ROSA I, DELFINO M, FABBROCINI G, DE ROSA G, *Regioni organizzatrici nucleolari (AgNOR), antigeni di proliferazione cellulare (PCNA), overespressione di proteina p53 ed espressione di c-myc nel processo di cancerogenesi del labbro*. Atti del Congresso, *Esposizione solare e fotoprotezione e tumori cutanei*, Napoli 1996.
6. YOSHIKAWA T, SREILEN W, *Susceptibility to effects of UVB radiation on induction of contact hypersensitivity as a risk factor of skin cancer in human*, J Invest Dermatol 95:530-536, 1990
7. STAIBANO S, MIGNOGNA AD, LO MUZIO L, DI ALBERTO L, DI NATALE LUCARELLI A, MEZZA E, BUCCI E, DE ROSA G, *Overexpression of cyclin D1, bc12 and Bax proteins, PCNA, and DNA ploidy in SCC of the oral cavity*, Human Pathol 1998; 29:1189-1194.

UV e lesioni pigmentate melanocitarie

PAOLO CARLI

Negli ultimi anni la intensa attività di ricerca epidemiologica svolta nel settore delle lesioni melanocitarie cutanee ha mostrato l'esistenza di una correlazione complessa, e solo in parte conosciuta, fra esposizione solare, soprattutto di tipo intermittente, insorgenza di nevi melanocitici e rischio di melanoma.

La maggior parte dei dati deriva tuttavia da studi eseguiti in popolazioni di origine nord europea (prevalenza fototipi I e II), con caratteristiche fenotipiche diverse da quelle della nostra popolazione, di carnagione mediterranea. Pertanto i risultati di tali studi sono stati considerati con riserva da parte della comunità scientifica internazionale riguardo la loro applicabilità a popolazioni fenotipicamente diverse da quelle nord europee.

Soltanto molto recentemente, il potenziamento della ricerca epidemiologica promosso da alcuni centri dermatologici italiani ha permesso di eseguire anche nella nostra popolazione studi originali in grado di verificare le teorie sul ruolo della esposizione solare nella insorgenza delle lesioni melanocitarie nelle popolazioni mediterranee.

Come primo dato è da segnalare la correlazione statisticamente significativa fra numero di nevi melanocitici e rischio di melanoma. In particolare, è stato osservato che la presenza di nevi clinicamente atipici, cioè che presentano alcuni o tutti i segni clinici riassunti dalle regole dell'ABCD utilizzata per la diagnosi del melanoma, si associa ad un aumento del rischio di melanoma.

I risultati di uno studio caso-controllo eseguito dalla Società Tedesca di Dermatologia mostrano addirittura che la presenza in un soggetto di almeno 5 nevi che presentano segni di atipia dal punto di vista clinico costituisce il principale marker di rischio di melanoma (1).

Questi dati sono stati poi confermati in un recente studio caso-controllo eseguito dal nostro gruppo nella popolazione residente nella provincia di Firenze: i soggetti che presentavano almeno un nevo clinicamente atipico risultavano avere un rischio di melanoma aumentato di circa 8 volte rispetto ai soggetti che non presentavano tali nevi (2).

La epidemiologia dei nevi atipici è poco conosciuta, soprattutto per quanto riguarda il ruolo dei fattori ambientali, e segnatamente della esposizione ambientale, nella loro insorgenza.

Da un punto di vista descrittivo, la prevalenza di nevi atipici nella popolazione generale varia nei diversi studi dal 2% al 17% (3,4). Nella popolazione italiana, uno studio descrittivo eseguito dal nostro gruppo nei militari di leva (soggetti di età intorno a 20 anni) risultava del 21.3%. Tale discrepanza è da ricondurre alla diversa età del campione studiato. Infatti, come è noto, la prevalenza dei nevi varia con l'età, aumentando intorno alla pubertà, raggiungendo il massimo intorno al terzo decennio di vita per poi decrescere successivamente (4). Anche la prevalenza dei nevi atipici in funzione dell'età sembra rispettare questo comportamento (5).

Cos'è che determina la presenza di nevi atipici? È correlata alla presenza di un elevato numero di nevi comuni? Quel'è il ruolo svolto dalla fotoesposizione nella loro insorgenza?

Per cercare di rispondere a queste domande, che indirettamente riassumono alcuni dei punti cruciali nella prevenzione del melanoma-ruolo dei nevi melanocitici nella etiopatogenesi del melanoma, rapporto fra ambiente (esposizione solare), nevogenesi e rischio di melanoma-abbiamo recentemente eseguito due studi epidemiologic analitici (caso-controllo) finalizzati ad investigare i fattori di rischio correlati alla insorgenza di tali nevi, con particolare riferimento al ruolo della esposizione solare.

In base al primo studio caso-controllo, eseguito nel periodo 1990-92 includendo tutti i soggetti consecutivamente osservati presso il nostro istituto nell'ambito del servizio di screening delle neoformazioni pigmentate cutanee (2487 soggetti escluso i casi di melanoma), sono risultati fattori di rischio per lo sviluppo di nevi atipici le seguenti variabili: età giovanile (rispetto a soggetti di età < 15 anni, si ha un aumento del rischio fino all'età di 35-44 anni e poi una riduzione), il sesso maschile (aumento del rischio del 20% rispetto a sesso femminile, statisticamente significativo), tutte le variabile fenotipiche associate alla carnagione chiara, cioè occhi azzurri (OR 1.9, 95% CI 1.1-3.4), capelli biondi (OR 1.5, 95% CI 1.0-2.3), pelle chiara (OR 2.4, 95% CI 1.8-3.3), la tendenza a sviluppare efelidi dopo fotoesposizione e l'anamnesi di numerose ustioni solari, anche dopo aggiustamento per il fenotipo (OR 1.5, 95% CI 1.1-2.5).

Tuttavia, la variabile più fortemente associata con la presenza di nevi atipici è risultata la presenza di un elevato numero di nevi comuni: rispetto a soggetti con meno di 10 nevi comuni, quelli che presentano più di 30 nevi hanno un rischio di sviluppare almeno un nevo atipico di otto volte (OR 8.0, 95% CI 6.3-10.3).

Al fine di indagare il ruolo di queste variabili come fattori di rischio indipendenti gli uni dagli altri abbiamo eseguito una analisi multivariata mediante modello di regressione logistica multipla in cui sono state incluse tutte le variabili risultate statisticamente associate alla presenza di nevi atipici nella analisi univariata riportata in precedenza.

Sono risultati fattori di rischio indipendenti il sesso maschile, il fenotipo chiaro, la storia di numerose ustioni solari e la presenza di numerosi nevi comuni. Pertanto, sulla base di questo studio - il primo eseguito nella popolazione mediterranea - la insorgenza di nevi atipici, fattore di rischio per il melanoma, risulta associata dal un lato a fattori costituzionali come il fenotipo e dall'altro a fattori che derivano dalla interazione del fenotipo con l'ambiente, come la storia di ustioni solari (che dipende sia dalla capacità di abbronzarsi del soggetto ma anche dalla intensità della esposizione solare) e il numero di nevi comuni.

Successivamente abbiamo indagato, con uno studio caso controllo appositamente disegnato, la relazione complessa che sembra esistere fra comparsa di nevi atipici, numero di nevi comuni e esposizione solare. Lo scopo di questo lavoro è stato quello di indagare la presenza di nevi atipici in diverse aree cutanee sia fotoesposte che non fotoesposte in soggetti caratterizzati da una elevata tendenza genetica alla nevogenesi (90 soggetti con più di 100 nevi comuni) e in un gruppo di controllo (n. 92).

Se la insorgenza di nevi atipici fosse dipendente principalmente dalla predisposizione genetica sarebbe logico attendersi una maggiore prevalenza di tali nevi nei casi rispetto ai controlli in tutte le sedi anatomiche, sia fotoesposte che non. I risultati di questo studio mostrano - come atteso - una maggiore prevalenza di nevi atipici nei casi rispetto ai controlli, ma soltanto nelle sedi fotoesposte, mentre a livello delle sedi non fotoesposte (è stata considerata la regione glutea) il numero dei nevi atipici fra i casi e i controlli risultava simile (Tab. 1) .

Tab. 1. Variabili potenzialmente correlate alla insorgenza di nevi atipici : confronto fra soggetti con piu' di 100 nevi comuni (casi) e controlli; Odds Ratio (OR) e intervallo di confidenza al 95% .

	Controlli (n. 92)	Casi (n. 90)	OR (95%CI)
colore capelli			
castani/neri	87	68	1
biondi/rossi	5	22	5.6 (1.9-19.8)
fototipo			
I-II	32	53	1
III-IV	53	34	0.4 (0.2-0.8)
efelidi			
no	59	48	1
si	31	40	1.6 (0.3-3.0)

anamnesi di ustioni solari

=1	56	52	1
> 1	35	38	1.2 (0.6-2.2)

numero di nevi atipici (total body)

nessuno	76	14	1
1-2	9	16	9.6 (3.2-29.7)
> 2	7	60	46.5 (16.2-140.1)

familiarità per melanoma

no	84	77	1
si	0	13	20.9 (3.4 + ∞)

regione glutea: nevi COMUNI

no	67	30	1
1-3	24	15	1.4 (0.6-3.2)
> 3	1	46	100.5 (13.7-2052.4)

regione glutea: nevi ATIPICI

no	88	80	1
almeno 1	4	10	2.7 (0.7-10.0)

E' interessante notare inoltre che la differenza fra casi e controlli persisteva per i nevi comuni, notevolmente più frequenti nei casi. L'aggiustamento per fenotipo (colore capelli), per familiarità per melanoma e per anamnesi di ustioni solari, più frequenti nel gruppo dei casi che nei controlli, e che potrebbero esercitare in questo studio un ruolo di fattori confondenti, non ha modificato in maniera apprezzabile i risultati dello studio.

Da questo deriva che la esposizione solare diretta rappresenta un fattore eziologico nella comparsa dei nevi clinicamente atipici, come dimostrato dal fatto che nelle sedi non fotoesposte sia i soggetti con marcata tendenza alla nevogenesi che i controlli presentano lo stesso numero di nevi atipici (6).

Quindi, nella complessa relazione eziopatogenetica che lega esposizione solare e rischio di melanoma, un percorso possibile è quello che passa attraverso l'effetto dell'esposizione solare nella promozione della nevogenesi, principale fattore di rischio per il melanoma. Questo non esclude tuttavia un effetto diretto, cioè non mediato dalla induzione della nevogenesi, della esposizione solare intermittente nella eziopatogenesi del melanoma. Questa ipotesi è suggerita dal fatto che la densità dei melanomi (numero di MM per unità di superficie corporea) varia a seconda della diverse modalità di fotoesposizione delle aree anatomiche, con valori più alti per le aree a fotoesposizione intermittente.

A questa evidenza si accompagnano i dati analitici del ruolo dell'anamnesi di numerose ustioni solari come fattore di rischio per il MM anche dopo aggiustamento per il fenotipo del soggetto.

Conosciamo poco sugli effetti biologici - e quindi sul meccanismo di cancerogenesi - della ustione solare sul melanocita. Nel topo, la irradiazione con UVB di cute normale si accompagna ad aumento del numero dei melanociti con incremento della attività mitotica (7).

Studi eseguiti nell'uomo su volontari hanno mostrato che la somministrazione di UVB a dosi eritemigene determina un incremento del numero dei melanociti sia nella sede di fotoirradiazione che a distanza, in aree non fotoirradiate (8).

La irradiazione con UVB determina modificazioni anche sulle cellule neviche, aumentandone la espressione di HMB-45, marker di attivazione melanocitaria, e provocando un aumento del numero dei melanociti localizzati in sede soprabasale.

Inoltre, a sostegno dell'eventuale ruolo dell'ustione solare nell'innesto delle modificazioni melanocitarie, una singola irradiazione con UVB a dosi eritemigene è apparsa più efficace nel determinare un incremento dell'attività proliferativa dei melanociti della somministrazione frazionata della medesima dose (9).

Molto recentemente, una dimostrazione sperimentale dei possibili effetti della irradiazione UV nella insorgenza del melanoma è stata ottenuta con un modello *in vivo* costituito da cute umana (prepuzio neonatale) trapiantato su topi RAG-1 e successivamente irradiato con UVB a dosi di 500 J/cm², con e senza la associazione con 7, 12 dimetil(a)benzantracene (DMBA). In un caso è stata osservata la comparsa, dopo trattamento combinato con UVB e DMBA, di un melanoma nodulare (10).

In conclusione, gli studi epidemiologici eseguiti negli ultimi anni hanno permesso di conoscere meglio il complesso rapporto fra nevi melanocitici, esposizione solare e rischio di melanoma, dimostrando l'esistenza di tale correlazione anche nella nostra popolazione a fenotipo mediterraneo. La sfida dei prossimi anni dovrà essere giocata sul fronte della prevenzione primaria, cercando di ridurre l'incidenza del melanoma agendo sulla prevenzione dei comportamenti a rischio di recente evidenziati quali la eccessiva esposizione solare - soprattutto se seguita da ustione - in età infantile e sulla più precisa identificazione dei marcatori genetici di rischio.

BIBLIOGRAFIA

1. GARBE C, BUTTNER P, WEISS J et al, *Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the central malignant melanoma registry of the German Dermatological Society*, J Invest Dermatol 1994, 102, 695-699
2. CARLI P, BIGGERI A, GIANNOTTI B, *Cutaneous melanoma in Italy: risks associated with common and clinically atypical melanocytic nevi*, J Am Acad Dermatol 1995, 32, 734-739
3. HOLLY EA, KELLY JW, SHPALL SN et al, *Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma*, J Am Acad Dermatol 1987, 17, 459-468
4. COOKE KR, SPEARS GFS, ELDER DE, GREENE MH, *Dysplastic naevi in a population-based survey*, Cancer 1989, 63, 1240-4
5. CARLI P, BIGGERI A, NARDINI P, SALANI B, GIANNOTTI B, *Epidemiology of atypical melanocytic naevi: an analytical study in a mediterranean population*, Eur J Cancer Prevention 1997, 6, 506-511.
6. CARLI P, BIGGERI A, NARDINI P, DE GIORGI V, GIANNOTTI B, *Sun exposure and large numbers of common and atypical melanocytic naevi: an analytical study in a southern European population*, Br J Dermatol 1998, 138, 422-425
7. ROSDAHL IK, SZABO G, *Mitotic activity of epidermal melanocytes in UV-irradiated mouse skin*, J Invest Dermatol 1978, 70, 143-148
8. STIERNER U, ROSDAHL I, AUGUSTSON A, KAGEDAL B, *UVB irradiation induces melanocyte increase in both exposed and shielded human skin*, J Invest Dermatol 1989, 92, 561-564
9. TRONNIER M, RUDOLPH P, KOSER T et al, *One single erythemagenic UV irradiation is more effective in increasing the proliferative activity of melanocytes in melanocytic naevi compared with fractionally applied high doses*, Br J Dermatol 1997, 137, 534-539
10. ATILLASOY ES, SEYKORA JT, SOBALLE PE et al, *UVB induces atypical melanocytic lesions and melanoma in human skin*, Am J Pathol 1998, 152(5), 1179-1186

Linee guida nell'utilizzo dei filtri solari

MARCELLO MONTI

I prodotti contenenti filtri chimici in grado di assorbire alcune bande della radiazione solare e quindi di esercitare una protezione cutanea nel momento della fotoesposizione in Europa sono considerati cosmetici. In quanto tali sono in libero commercio e devono rispondere alle normative che regolano questi prodotti.

Essi vengono comunemente identificati come *Creme Solari* anche se questo termine si presta ad equivoci, potendo il consumatore confondere una crema fotoprotettiva con una crema doposole o con una crema abbronzante. Sarebbe opportuno che il termine *Crema Fotoprotettiva* o *Crema per la protezione Solare* venisse stampato in bella evidenza su ogni pezzo, onde evitare tale confusione.

L'impiego di questi prodotti si è estremamente diffuso, soprattutto nell'ultimo decennio, in tutti i paesi cosiddetti industrializzati e proporzionalmente in letteratura medica sono comparsi articoli critici sulla sicurezza ed efficacia dei trattamenti fotoprotettivi topici.

Lo scopo medico dell'uso di filtri solari è la prevenzione immediata delle fotoustioni e la prevenzione ritardata dai tumori cutanei come carcinomi e melanomi.

Lo scopo cosmetico è la prevenzione delle dispigmentazioni e della rugosità da fotoinvecchiamento.

Ogni prodotto è qualificato presso il consumatore da un numero che rappresenta il fattore di protezione solare (SPF) e già questo rappresenta fonte di confusione tanto più che oggi alcuni prodotti differenziano il numero per la protezione UVB e UVA.

Da più parti si auspica che i fotoprotettivi vengano definiti con termini facilmente comprensibili per il consumatore, come ad esempio: Protezione Totale, Alta, Media, Bassa.

Peraltra il SPF è stato recentemente criticato da autori danesi (1) che hanno dimostrato come nella pratica il consumatore applica sulla cute, mediamente, una quantità di prodotto da 2 a 4 volte inferiore a quella impiegata nel calcolo del SPF rendendo quindi nella pratica inaffidabile seguire l'SPF per sapere per quanto esporsi.

Un altro punto critico per i fotoprotettivi è il loro valore di protezione nella banda UVA. A prescindere dai problemi legati alla stabilità, sicurezza,

durata ed efficienza dei filtri UVA un serio problema è rappresentato dalla mancanza di un metodo standarizzato per calcolare il fattore di protezione UVA.

Al posto dell'eritema , si valuta, come indicatore di esposizione ai raggi UVA, l'iscurimento del pigmento melanico immediato (IPD) o persistente (PPD) (2).

Questi metodi non sono sufficientemente standarizzati e forse neanche standarizzabili per cui è difficile conoscere il reale fattore di protezione in UVA.

Per molti autori data l'efficienza del sistema proteggente in UVB e quindi la possibilità di rimanere esposti più a lungo al sole senza subire eritema, in pratica si verificherebbe una sovraesposizione ai raggi UVA, non debitamente filtrati. In questo caso l'uso di un fotoprotettore, in termini di prevenzione della cancerogenesi , sarebbe più dannoso che utile.

Recentemente sono stati formulati dubbi anche sul reale ruolo dei filtri UVB nel prevenire i tumori; infatti, calcolando il danno sul DNA in aree fotoprotette e non, si è visto che il numero dei fotoprodotti non si correla, in tutti i soggetti, con l'uso del fotoprotettore. (3) Per questi due ultimi motivi, già qualche anno fa, in un editoriale sul British Medical Journal i ricercatori del Centro di Fotobiologia del St Thomas' Hospital di Londra raccomandavano di non usare i fotoprotettori per prolungare l'esposizione al sole. (4)

Dal 1997 in poi si è cominciato a discutere sul rischio dell'assorbimento sistematico dei filtri solari applicati sulla cute. Le molecole dei filtri solari vengono assorbite per l'1 -2 % di quanto applicato e sono molecole altamente instabili, capaci pertanto di coniugarsi con facilità. Non esistono studi sulla tossicità a lungo termine di tali prodotti tuttavia è sospettabile che, applicazioni ripetute e uso prolungato, possano indurre livelli pericolosi di esposizione. (5).

Infine è parere comune che si debba lavorare molto sull'educazione all'uso dei prodotti fotoprotettori. Da recenti indagine è emerso che il pubblico non sa che la crema antisolare deve essere applicata 15 minuti prima dell'esposizione (tempo di stabilizzazione sulla cute), che la sua durata media è di 2 ore (tempo di esaurimento dei filtri), che l'applicazione va fatta a strato sottile senza massaggio (per non favorire l'assorbimento), che dopo l'applicazione non va impiegato un altro prodotto. (6) A proposito di quest'ultimo caso è stato dimostrato che l'impiego di insettorepellenti contenenti dietiltoluamide riduce drasticamente l'azione dei filtri solari. (7).

Le creme fotoprotettive si sono normalmente diffuse soprattutto per la loro capacità di eliminare o ridurre le fotoustioni. Tuttavia esistono ancora dubbi sulla loro efficacia come mezzi per prevenire la photocarcinogenesi e anche il fotoinvecchiamento. Da quanto apparso recentemente in letteratura

il punto più carente e meritevole di correzione è l'educazione all'uso di tali prodotti che attualmente sono considerati cosmetici ma che andrebbero gestiti come farmaci.

Dal punto di vista pratico si può suggerire che le creme fotoprotettive portino, stampato in evidenza, le seguenti diciture :

- questi prodotti devono essere utilizzati quando altri mezzi di fotoprotezione non sono possibili e
- questi prodotti non sostituiscono altri mezzi di fotoprotezione.

BIBLIOGRAFIA

1. WULF HC, STENDER IM, LOCK-ANDERSEN J, *Sunscreens used at the beach do not protect against erythema: a new definition of SPF is proposed*, Photodermatology, photoimmunology, photomedicine 13(4):129-32,1997
2. KAIMBEY KH et al, *Determination of UVA protection factors by means of immediate pigment darkening in normal skin*, J Am Acad Dermatol 25:262-6,1991
3. BYKOV VJ, MARCUSSON JA, HEMMINIKI K, *Ultraviolet B induced DNA damage in human skin and its modulation by a sunscreen*, Cancer Research 58(14):2961-4,1998
4. MCGREGOR JM, YOUNG AR, *Sunscreens, suntans and skin cancer: sunscreens should not be seen as a safe way to prolong sun exposure*, BMJ, 312(7047):1621-22,1996
5. HAYDEN C GJ et al, *Systemic absorption of sunscreens after topical application*, The Lancet 350(9081):863-4,1997
6. GREGORY BW, *Shedding light on sunscreen use*, Canadian Medical Association J 157(11):1511-13,1997
7. MONTEMARANO AD et al, *Insect repellents and the efficacy of sunscreens*, The Lancet 349(9066):1670-71,1997

Valutazione dell'efficacia dei filtri solari in alta quota

GIORGIO LEIGHEB

L'attività dei filtri solari viene valutata comunemente in laboratorio (“indoor”) esponendo la cute ricoperta dalla sostanza fotoprotettrice a sorgenti luminose artificiali (lampade o simulatori solari) che riproducono parzialmente l'irradiazione solare.

Il fattore di protezione (F.P.) della sostanza è ottenuto calcolando il rapporto tra dose minima eritemigena (MED) della cute fotoprotetta e MED della cute non fotoprotetta.

I filtri, di natura chimica o fisica, a seconda della loro concentrazione e associazione vengono classificati in filtri a bassa, media o ad alta protezione.

I filtri, oltre a garantire una graduale abbronzatura hanno la precipua funzione di prevenire reazioni indesiderate (intenso eritema, edema e soprattutto le ustioni solari).

Queste complicazioni dell'irradiazione solare devono essere assolutamente evitate per due fondamentali motivi: le reazioni acute, dolorose e temporaneamente invalidanti e le alterazioni cutanee croniche connesse a ripetuti episodi di sovraesposizione che conducono al danneggiamento irreversibile della cute (photoaging) ed alla possibile insorgenza di tumori della pelle.

Le classi umane a maggior rischio sono rappresentate dai soggetti con spiccata reattività cutanea alla fotoesposizione o fototipi a pelle chiara e facilmente ustionabile e che difficilmente si abbronzano, nonché dai bambini e dalle persone che, per motivi di lavoro o per sconsiderata mania di abbronzarsi, si espongono al sole oltre al limite consentito.

Oltre a queste categorie, altri individui a rischio sono i pazienti affetti da fotodermatosi, ossia da affezioni della pelle indotte da radiazioni solari di particolare lunghezza d'onda.

Le più note dermatosi in causa sono alcune malattie genetiche, come lo xeroderma pigmentoso o le porfirie, e le fotodermatosi acquisite come la dermatite polimorfa solare, l'orticaria solare o le dermatosi farmacoindotte.

Dal momento che lo spettro solare è estremamente composito, ossia costituito da radiazioni di lunghezza d'onda diversa (raggi ultravioletti, visibili, infrarossi) e a differente attività fotobiologica nei riguardi della

cute, anche i filtri antisolari dovrebbero tener conto dei possibili danni indotti dai vari tipi di raggi.

Generalmente l'attenzione è rivolta solo ai filtri per i raggi UVB, sicuramente più lesivi e solo recentemente, in alcuni casi, anche ai raggi UVA.

In ogni caso le fonti di luce artificiale non riescono a riprodurre lo spettro d'azione solare e di conseguenza i filtri testati "indoor" hanno effetto protettivo parziale.

La determinazione del FP indoor non tiene neppur conto delle innumerevoli influenze ambientali (igrometria, termometria ambientale, irradiazioni riflesse dall'ambiente, ventilazione atmosferica, ecc.).

Come già proposto da Autori francesi, in collaborazione con l'Istituto Scientifico S. Gallicano di Roma, abbiamo da tempo sviluppato ricerche atte a dimostrare l'utilità della verifica del FP di antisolari in condizioni naturali di impiego e cioè "outdoor".

Le indagini si avvalgono dell'impiego di volontari e della valutazione del FP effettuata in alta montagna, al fine di poter disporre di energia radiante solare particolarmente intensa, per ridurre i tempi di esposizione, spesso elevati (dell'ordine di ore) nella verifica di creme a protezione medio-alta.

I tempi di esposizione sono stati ulteriormente ridotti, con la metodica suggerita da Cesarini di ridurre la quantità standard (2 mg/cm^2) di crema applicata, considerando che esiste correlazione proporzionale tra la quantità del fotoprotettore applicato $\times \text{cm}^2$ e risposta biologica.

Per l'esecuzione pratica dei test ricorriamo a schermi fenestrati, applicati al dorso dei volontari, disposti in doppia serie ai due lati della colonna vertebrale.

Ogni finestra quadrata di 2,5 cm di lato può esser chiusa mediante un cursore.

Sull'emitorace sinistro 8 finestre vengono utilizzate per il computo della MED solare senza applicazione di fotoprotettore mentre sull'emitorace destro altre 8 finestre servono alla valutazione della MED su cute fotoprotetta.

La misurazione della MED/ora si effettua con dosimetro Solar Light UV 501 Biometer (fotometro radiometro) collegato a sonda a cupola di quarzo.

L'apparecchio misura l'irradianza relativa alle radiazioni eritemigene (tra 290 e 320 nm).

L'intensità è espressa in MED/ora e la dose in MED.

Una MED equivale a $30-35 \text{ mJ/cm}^2$ di UVB.

Il fotometro è in grado di misurare l'intensità istantanea mutevole in rapporto alla variabilità dell'irradianza (nuvole, vento, ecc.).

I soggetti vengono sottoposti ad irradiazione solare in dosi crescenti nelle

successive finestre, secondo progressione geometrica, con incremento progressivo di irradiazione del 25%.

Per la valutazione della MED su cute non fotoprotetta si parte da 0,5 MED del dosimetro. Le dosi progressive in MED sono quindi : 0,5-0,625-0,78-0,97-1,21-1,51-1,88-2,35. Per le aree fotoprotette si è stabilito di scegliere la dose iniziale equivalente a 4 MED del dosimetro seguita da 5-6,2-7,8-9,7-12,2-15,2-19 MED. Le letture sono effettuate contemporaneamente su cute non e fotoprotetta dopo 20 ore. Per ogni soggetto si è calcolato il FP individuale (MED cute fotoprotetta / MED cute non fotoprotetta). Si sono quindi calcolate le MED medie dei soggetti e, con opportuno calcolo statistico, il FP outdoor delle creme testate.

Come era prevedibile (anche in base a ricerche d'altri Autori effettuate outdoor a livello del mare) il FP calcolato outdoor è risultato di oltre il 25% inferiore rispetto a quello dichiarato (eseguito indoor).

Così, ad esempio, per una crema con FP dichiarato di 15 si è riscontrata una effettiva protezione outdoor di 9,72, misurata a 3000 m sul Monte Rosa.

Per la valutazione dei dati e delle metodiche impiegate ci siamo avvalse dei suggerimenti della FDA e delle norme COLIPA.

Le nostre indagini si sono rivolte allo studio di schermanti cremosi contenenti filtri fisici per i quali è nota la difficoltà di una uniforme distribuzione sulla cute.

E' comunque da segnalare la buona riproducibilità dei test ottenuti grazie anche all'estrema compliance dei volontari che han dovuto rimanere sdraiati ed immobili per oltre 4 ore.

Le metodiche proposte, di indubbia utilità per la determinazione dell'efficacia di un fotoprotettore in condizioni reali d'uso nell'ambiente naturale, trovano un limite di applicazione per i fotoprotettori ad altissima protezione ($FP > 30$) proprio per la necessità di una troppo lunga esposizione in condizioni climatiche non molto favorevoli (bassa temperatura) e soggette a notevole variabilità come è proprio dell'ambiente di montagna in alta quota.

Mentre è in studio l'introduzione di nuove modifiche metodologiche outdoor per le creme solari ad altissima protezione, la nostra ricerca conferma che il FP dichiarato dei prodotti antisolari del commercio non corrisponde, per difetto, alla reale efficacia fotoprotettiva nei riguardi dell'esposizione solare.

E' quindi auspicabile in futuro, un controllo outdoor dei prodotti antisolari per una revisione coerente del loro FP.

BIBLIOGRAFIA

1. *Sunscreens drug products for over-the-counter human drugs. Department of Health, Education and Welfare*, FDA 1978; 43: 166.
2. COLIPA TASK FORCE “*Sun protection measurement*”, Bruxelles, 1994.
3. CESARINI JP, *Mise à point d'une methode spécifique pour tester les photoprotecteurs à très haut indice*, Journee de la Societe Francaise de Photodermatologie, Lille, 1993.
4. LEONE G, COGO A, IPPOLITO F, *Etude outdoor de deux photoprotecteurs en très haute altitude*, Ann Dermatol Venereol 1994; 121.
5. BERGER DS, *The sunburning ultraviolet meter: design and performance*, Photochem Photobiol 1976; 24: 587-93.
5. SAYRE RM, DESROCHERS DL, MARLOWE E, URBACH F, *The correlation of indoor solar simulator and natural sunlight*, Arch Dermatol 1978; 114: 1649-51
7. SAYRE RM, KOLLIAS N, ROBERTS RL, BAQUER A, *Physical sunscreens*, J Soc Cosmet Chem 1990; 41: 103-9.

The INTERSUN Project of Who

MICHAEL H. REPACHOLI, ANTHONY M. MUC

At the United Nations Conference on the Environment and Development (UNCED) in 1992 it was declared under Agenda 21 that there should be activities on the effects of UV. Specifically:

- Undertake, as a matter of urgency, research on the effects on human health of increasing UV reaching the earth's surface as a consequence of depletion of the stratospheric ozone layer;
- Based on the outcome of this research, consider taking appropriate remedial measures to mitigate the above mentioned effects on human beings.

There is great uncertainty about future trends in atmospheric ozone. For example the Antarctic holes and large depletions of ozone that have occurred recently were not predicted in any of the ozone depletion models. While agreements have been reached to reduce releases of CFCs into the environment, and this will have future benefit on the ozone layer, there is uncertainty about the extent of ozone depletion caused by chemical pollutants. What is apparent is that decreased ozone levels will persist for many years to come and the corresponding increases in UV intensities will result in more significant adverse health effects on all populations of the world for many decades to come (WMO 1993).

An environmental health criteria monograph entitled Ultraviolet Radiation (EHC 160) was published by WHO in 1994. This publication was the result of the most thorough review of the scientific literature by an international task group and identified gaps in knowledge, recommended research needs to fill these gaps, and provided an updated assessment of health hazards from UV exposure. This monograph forms the scientific basis for the INTERSUN Project.

The sun is the principal source of UV exposure for most people. Exposure to the sun is known to be associated with various skin cancers, accelerated skin aging, cataract (opacity in the lens of the eye) and other eye diseases, and possibly has an adverse effect on a person's ability to resist infectious diseases.

The United Nations Environment Programme has estimated that over 2 million non-melanoma skin cancers and 200,000 malignant melanomas occur globally each year. In the event of a 10% decrease in stratospheric

ozone, with current trends and behaviour, an additional 300,000 non-melanoma and 4,500 melanoma skin cancers could be expected world-wide.

Some 12 to 15 million people world wide are blind from cataracts. WHO has estimated that up to 20% of cataracts or 3 million per year could be due to UV exposure. Given that, in the United States alone, it costs the US Government \$US 3.4 billion for 1.2 million cataract operations per year, substantial savings in cost to health care can be made by prevention or delay in the onset of cataracts.

The health effects of UV are not restricted to fair skinned populations. UV exposure is thought to cause diseases of the eye and suppression of the immune system in all populations of the world. UV induced immune suppression may have adverse consequences on infectious disease immunization programmes, particularly in areas where the UV intensities are high. The possibility that UV will cause progression of various diseases such as for HIV positive patients still has to be elucidated. Many such important issues need to be resolved as a matter of urgency.

The WHO Task Group reviewing the UV monograph strongly supported action and coordination of UV research at the international level. In particular the Task Group supported the concept of the International Research Project on Health, Solar UV and Environmental Change (INTERSUN). INTERSUN is a collaborative effort between WHO, the United Nations Environment Programme (UNEP), the International Agency on Cancer Research (IARC) and the International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP). The group recognized specific activities and research needs in areas of exposure assessment, terrestrial plants, aquatic ecosystems, and human health effects related to the skin, immune system and eye (listed in Appendix 1). Some of these could be accomplished under the umbrella of INTERSUN, and some, at least initially, would require more basic laboratory research to be undertaken.

Objectives

The objectives of INTERSUN are:

- to collaborate with specialist agencies to implement the recommendations on activities and research given in Appendix 1;
- to accurately evaluate the quantitative relationship between solar UV at the surface of the earth and human health effects;
- to develop reliable predictions of health consequences of changes in UV;
- to provide baseline estimates of the occurrence of health effects of UV in representative populations around the world;

- to develop practical ways of monitoring change in these effects over time in relation to environmental and behavioural change;
- to provide practical advice and information to national authorities on the health effects of UV exposure, and ways and means of disseminating this information and measures to protect the general public and workers against the adverse effects of UV.

Achievements to date

INTERSUN has achieved a great deal since it was established in 1992. These were seen as priority issues by the WHO task group studying health effects from UV exposure and the increased levels that could result from ozone layer depletion.

Publication of Environmental Health Criteria 160 on Ultraviolet Radiation. A joint publication of the WHO, UNEP and ICNIRP. Report produced in collaboration with the US Environmental Protection Agency, US Army Center for Health Promotion and Preventive Medicine, Japanese Environment Agency, and an international task group. This forms the scientific database for implementation of INTERSUN (WHO 1994).

Health and environmental effects of UV. A summary of EHC 160 in a language that allows for a wider readership. Joint publication between WHO and UNEP. Publication WHO/EHG/95.16, 1995.

Protection against exposure to UV. A joint publication between WHO and UNEP. Report produced in collaboration with the US Environmental Protection Agency, US Army Center for Health Promotion and Preventive Medicine, Japanese Environment Agency, and an international task group. Publication WHO/EHG/95.17. Provides the basic measures needed to protect against the adverse effects of UV exposure.

Ultraviolet radiation exposure dosimetry of the eye. A joint publication between WHO and UNEP. Report produced by US Army Center for Health Promotion and Preventive Medicine. Publication WHO/EHG/95.18, 1995. Gives details of the factors necessary to assess UV exposure to the eye and will be incorporated into research protocols for studying human epidemiology and UV health effects.

Global solar UV index. A joint publication of WHO, WMO, UNEP and ICNIRP. Report was assisted by a grant from the German Government. Publication ICRNIP-1/95, 1995. Provides an internationally acceptable index of daily UV exposure that can be used in conjunction with the news and weather reports to alert people against the adverse health effects of UV exposure.

Workshop on UV immune suppression and the p53 gene.

Conducted in collaboration with the US EPA Research Triangle Park, NC in December 1995. The workshop reviewed the research on UV suppression of the immune system, identified gaps in knowledge and recommended further research needs to fill these gaps. It also reviewed the studies on the P53 gene as a possible biomarker for UV exposure and the current knowledge on personal UV dosimetry. A report on the results of this workshop will be published shortly.

Collaborating Centres

Since the tasks identified below require a broad cross-section of expertise, WHO has enlisted the support of a number of collaborating centres. These are specialist centres in various countries that can address specific objectives within their own programmes and assist and collaborate with WHO to complete the INTERSUN aims and objectives. There are ongoing discussions with WHO about the projects that can be accomplished and documents that can be published jointly with WHO under the INTERSUN umbrella.

Centres collaborating with WHO on INTERSUN include:

- US Environmental Protection Agency;
- US Army Center for Health Promotion and Preventive Medicine;
- US Food and Drug Administration;
- National Radiological Protection Board, UK;
- National Institute for Radiation Hygiene, Germany;
- National Environment Agency, Japan;
- Australian Radiation Laboratory.

Current and proposed activities

1. Provide research information on an ongoing basis.
 - a. Maintain an updated bibliography of research, including copies of all reports and journal references;
 - b. Listing of active researchers and institutions involved in research;
 - c. Inventory of ongoing research projects and a catalogue of research recommendations by various peer review groups;
 - d. Newsletter giving updates of INTERSUN activities - three first newsletters have already been published;
 - e. Provide updated information on the INTERNET.
2. Provide training packages on UV protection for use in developing

- countries. This would need to be translated into a number of different languages.
3. Conduct workshops on UV health effects and protection.
 4. Complete the drafting of an international protocol for conducting epidemiological studies in various countries to determine the association between UV exposure and various diseases of the eye. Once completed, the protocol will be published in the scientific literature and encouragement given to funding agencies to fund the required research.
 5. Conduct an epidemiological study on children to determine the influence of UV-exposure on the effectiveness of the tuberculosis vaccination. A protocol and costing for this project have already been completed.
 6. Conduct an epidemiological study to determine the influence of UV exposure on the effectiveness of measles vaccination in children.
 7. Conduct an epidemiological study to determine the influence of UV exposure on the effectiveness of Hepatitis B vaccine in travellers going from temperate to tropical regions.
 8. Determine the accuracy of a DNA biological UV dosimeter in human subjects. This dosimeter could be sufficiently precise, cheap and portable to allow its use in the conduct of large scale UV epidemiological studies.
 9. Promote the use of the solar UV index in various countries. Publications in various languages will be needed to describe the UV index to a lay audience and to assist national programs inform the general public about UV exposure and health.
 10. Conduct a survey of the effectiveness of the UV index within a UV health protection programme.
 11. Seek collaborators to conduct research and activities identified in Appendix 1.

Appendix I: future research

The following research needs were identified by the WHO Task Group meeting on Ultraviolet Radiation held in December 1993.

WHO is currently seeking funding to either conduct this research jointly with other collaborating institutions or to initiate research by providing seed funding or whatever means are available to have this research undertaken.

Solar and Personal UV Monitoring

The quantification of health detriment to an individual or to a population requires the assessment of exposure of the individual or the average exposure of a member of the exposed population. In interpreting epidemiological data the exposures of the groups comprising the study populations must be known. The requirements here are precise measurement data of the environment occupied by the exposed individuals combined with data on their exposure habits, derived from representative personal exposure measurements, skin damage or from questionnaires.

Solar monitoring

1. A comprehensive network of spectral and broad band monitoring stations is needed worldwide giving quality ground measurements of surface UV, to assess the effects of enhanced UVA and UVB radiation on exposed populations, and to document the impact of stratospheric ozone depletion on ambient UV. A long-term data record is important.
2. Quality and convenient monitoring data are needed as input to models and for model validation. Current models need to be further modified to account for cloud cover, gaseous pollutants and aerosols.
3. Common calibration and audit procedures should be developed and implemented for national and international monitoring programmes.
4. Monitoring activities should be coordinated with the efforts of other groups on a national and international scale. Close coordination is needed for inter-comparison studies and quality control/quality assurance efforts.
5. There is a need for global monitoring of UV radiation, with particular attention to long term instrument stability and representative geographical deployment.

Personal monitoring

Population studies using personal UV monitoring devices are needed to determine the fraction of the daily natural UV dose received by persons at risk. The daily amount of UV received by human skin varies greatly with occupation, behaviour, and local climatic and environmental conditions.

Little is known about these factors and this seriously interferes with the interpretation of existing data on the relationship between UV and the development of skin cancer and of chronic skin and eye damage. Thus,

the development of personal UV monitoring devices is important.

Small passive personal UV dosimeters or monitoring devices should be further developed and used to provide data on personal exposures. Biomarkers for UV exposure and skin cancer risk should be further developed, e.g. UV-induced mutations in p53 tumour suppressor genes. Such biomarkers might constitute a person's own "built in" UV risk monitoring device.

For some people, artificial sources of UV represents a significant component of their exposure. Occupational exposures and elective exposures such as from cosmetic sunbeds are important in this respect. Measurement studies are required in these areas.

Standardized monitoring of exposure to the sun in populations at risk, particularly children, should be evaluated as a guide to public health action to control melanoma.

Terrestrial Plants

Particular attention must be given to the impact on food production in the developing world and to development of crop varieties resistant to higher levels of UV radiation.

Substantial research is needed to describe and evaluate the effects of enhanced UV on plants, specifically in the following areas:

1. Field validations on crop plants should be extended to determine whether UV affects yield in agriculturally important plants.
2. Studies should be initiated to determine the impacts on ecosystems. Little is known of the effects of UV in other ecosystems such as forests, where 80% of net primary production is currently stored.
3. It is important to study natural plants because they serve in supplying new drugs, medicines and other natural products. They also act as a reservoir of genetic diversity for modern crop breeding programmes.
4. Studies are needed to elucidate how UVB effects are modified by additional factors such as carbon dioxide, temperature, water and nutrient stress, heavy metals, diseases, and pests.
5. Of increasing interest are man-made air pollutants such as sulphur dioxide and nitrogen oxides, which are known to have damaging effects on crops and forests. Attention should be focused on whether the negative effects of these air pollutants may be aggravated by UV radiation.
6. The manner and magnitude of adaptation to increased UV, especially UVB, such as by increased screening pigments or enhanced DNA damage repair capacity, need to be investigated both as adaptation capacity of individual plants and as genetically based changes in plant populations. The latter also provides a basis for plant breeding interventions for

agricultural and tree species.

Aquatic Ecosystems

Current data suggest that predicted increases in UV, especially UVB radiation could have important negative effects in the marine environment. However, uncertainties regarding the magnitude of these effects remain large, including problems of extrapolating laboratory findings to the open sea, and the almost complete absence of data on long-term effects on ecosystems. Additional information is needed in several areas before more reliable assessments of risk are possible. Research is needed to:

1. Determine accurate and appropriate biological action spectra for selected endpoints of key marine species.
2. Produce dose-response data on a greater variety of ecologically important primary producers than is now available, as well as data for key higher organisms within the food web.
3. Determine long-term effects for embryos or larvae exposed to UVB radiation. Is the survival of the adult population (or their offspring) affected?
4. Determine effects of enhanced UV on major ecosystems, including the Antarctic ecosystems.
5. Obtain data on the mechanisms of damage and ranges of possible adaptation or genetic selection in response to increased UVB radiation.
6. Relate UVB penetration into the water column and through ice both in laboratory and field research to determine effects on phytoplankton and zooplankton.
7. Develop biomarkers to monitor current levels of UV damage in phytoplankton and zooplankton.

Human Health

Skin

To a substantial degree, answers are still required to the following questions regarding the relationship between sun exposure and both melanoma and non-melanocytic skin cancer.

Research is needed to determine:

1. The quantitative relationship between radiant exposure and incidence of these cancers; and in particular the shape of the exposure-response relationship.

2. How the effect of sun exposure is modified by: age at exposure, time since last exposure and pattern of exposure, particularly whether a particular dose is received intermittently or more or less continuously.
3. Biomarkers of UV exposure or early effects in the skin, e.g. UV-induced mutations for UV exposure and skin cancer risk.
4. The importance of UVA in causing skin cancers, both relative to UVB and comparatively between melanoma and non-melanocytic cancer.
5. The importance of indirect (e.g. oxidative) as opposed to direct UV damage in causing these cancers.
6. The contribution of sun exposure to the aetiology of these cancers in dark-skinned populations and how, in general, cutaneous sensitivity modifies both quantitatively and qualitatively the relationship between sun exposure and skin cancer.
7. If the associations of red hair and freckling with skin cancer are explained by effects of skin pigmentation or sensitivity to the sun or mediated by other susceptibility mechanisms.
8. If pigmentary characteristics or cutaneous sun sensitivity explain most of the ethnic variation in skin cancer incidence or are there other ethnically related susceptibility characteristics.
9. Whether the relationships between sun exposure and BCC and SCC are the same.
10. The role of UV-induced mutations of critical genes in causing melanoma.
11. The role of sun exposure in causing cancer of the lip. An epidemiological study is required with adequate control of potential confounding with alcohol and tobacco use.
12. The relationship between use of sunlamps and sunbeds (artificial tanning) and both melanoma and non-melanocytic skin cancer. Adequate control of likely confounding with sun exposure is required.
13. The effects of the interaction between UVB and the rest of the solar spectrum in relation to DNA repair, malignant transformation, and skin tumour development.
14. Additional animal models, particularly for the study of the experimental induction of malignant melanoma. Further, an action spectrum for induction of melanoma should be developed in *M. domestica* to see if the apparent response of UVA exposure observed in hybrid fish can be confirmed.

Immune System

Suppression of immune functions results from UV exposure of humans. The following studies are needed to adequately assess the consequent risk to human health.

1. Studies to determine whether systemic effects occur in humans as a result of UV exposure.
2. Establish immunological biomarkers that could identify persons who are susceptible to specific long-term UV-induced immune suppression, e.g. to infectious agents.
3. Human and rodent studies are needed to determine the relationship between UV exposure and susceptibility to infection and vaccine effectiveness, and quantitative comparison of the relative sensitivities of mice and humans.
4. Studies of the effects of UVB on immune function in human skin of all types to determine if all skin types show the same quality and quantity of effects.
5. Studies to examine whether currently available sunscreens provide adequate protection and whether dietary supplements are protective. Specifically:
 - a) Protective effects for immunosuppression;
 - b) Systemic toxicity based on penetration of organic chemicals in sunscreens;
 - c) Carcinogenicity assays.
6. Studies of the spectral effectiveness of UV in producing immune function defects and enhanced susceptibility to disease.
7. Research to determine the role of UVB exposure in immediate-type hypersensitivity (allergic) reactions as well as specific antibody responses, particularly as it relates to impact on incidence and severity of asthma.
8. Research on the effects of UV on the development of autoimmune disease and on underlying mechanisms.
9. Studies on systemic effects caused by release of cytokines within the epidermis and blood stream.

Eye

Two issues underscore the need for undertaking studies of health risks of UV exposure of the eye on a priority basis. First, there is evidence of the depletion of the ozone layer and the reported consequent increase in ambient UV which will impact on many eye diseases. Second, the overall ageing of the population worldwide would further compound the magnitude of the cataract and other eye problems.

1. There is a need for well-conducted epidemiological studies to be undertaken to define the strength of the association between UVA and UVB exposure with cataract and other eye conditions, including climatic droplet keratopathy and pterygium, at both the individual and community levels. Ideally, this should be undertaken in a variety of locations. Careful attention needs to be given to quantifying, for each

- study participant, ocular exposure to UV and exposure to other possible risk factors that may confound observed associations.
2. Techniques need to be refined for measuring the proportion of UV of different wavelengths incident upon the human cornea and lens, and how these are affected by the behavioural response to avoid direct exposure to bright sunlight, and by different ground surfaces.
 3. Studies should be conducted to provide data on the quantitative relationship between exposure to UV and cataract and other lesions of the anterior eye. In relation to this there is an urgent need to establish an internationally agreed system for grading the type and severity of cataract.
 4. Investigations of the role of personal solar exposure in causing ocular melanoma, including the protective effect of ocular devices.
 5. The relationship between sunlamp or sunbed exposure and malignant melanoma of the eye needs to be evaluated.
 6. The relative efficacy of different protective devices, head and eye wear needs to be determined.
 7. Techniques need to be defined for measuring the proportion of UV of different wavelengths penetrating the human cornea and lens in the intact eye, in view of possible retinal effects.
 8. The action spectra for chronic exposure leading to ocular damage needs to be determined in primates and other animals. This includes action spectra for cataract formation, pterygium, climatic droplet keratopathy, and macular changes in aphakic animals.
 9. Risks to aphakic people and those with intraocular lens implants for retinal changes, mainly from UVA and short wavelengths in the visible part of the spectrum, need to be determined.

Laboratory Studies

Little is known about the mechanisms of interaction of UV and environmental chemical agents on biological systems. Many widely distributed natural or artificial chemicals (pesticides, halocarbons, etc.) can be altered by UV, resulting in photoproducts that may be less or more biologically effective than the parent compound. Furthermore, many chemicals can be activated by UV *in situ* in biological systems and this activation may elicit a biological effect which neither the chemical nor the radiation alone exhibits (Psoralens). An international registry of agents that interact with light to cause adverse health effects would speed identification of such agents.

Much of the information on the chemical and biological effects of UV

comes from experiments using UVC (particularly 254 nm) radiation not found in sunlight reaching the earth's surface. There are studies showing direct and indirect effects on cells and cellular constituents of UVB, UVA, and visible light that differ considerably from those of UVC. Thus, the chemical and biological effects of the wavelengths of UV found in sunlight should be studied. There is evidence that visible light can, under different conditions, either help cells to repair UV-induced damage or can potentiate the detrimental effects of UV. Thus, to better understand the effects of sunlight on humans and the environment, experiments should be performed using natural sunlight or artificial lamps with well-known continuous spectra.

Cellular and molecular studies needed include:

1. Extension of relevant biological action spectra to the UVA/visible wavelengths, as well as interactions between UVA and UVB radiation. Crucial spectra required include:
 - pre-mutagenic lesions;
 - gene activation;
 - activation of viruses especially HIV (activation of DNA binding, promoter activity, viral replication).
2. Determination of the free radical/oxidative component of UVB and UVA radiation effects. Determine the reactive intermediates involved.
3. Determination of adaptation responses in human cells.
4. Determination of endogenous cellular antioxidant defences in eye tissue and skin.
5. Elucidation of DNA repair pathways in humans using the advanced technology available for analyses of genes and function.
6. Identification of key endogenous and exogenous sensitizers.
7. Studies to examine the effect of UV on the balance between immune system Th1 and Th2 cells.

Education

It is essential to educate the general population and workers concerning the profound importance of sunlight and the possibilities of either UV deprivation or of acute and chronic UV injury. It is also important to overcome the lack of respect for the possible adverse effects on health from overexposure to sunlight, simply because sunlight is ubiquitous, and the concept that, if something is natural, it must be totally beneficial and safe.

In this context there is a need to standardize a UV exposure index that can be used as part of health information/education campaigns.

Administration

An international panel composed of key national experts, with its secretariat at WHO, should be formed with the following terms of reference:

1. to identify gaps in knowledge and set research priorities needed for a better health risk assessment of exposure to UV;
2. to evaluate and monitor progress of research;
3. to establish mechanisms for funding research and initiate projects where crucial gaps in knowledge have been identified;
4. to facilitate international cooperation on UV monitoring efforts, including instrumentation intercomparisons, calibration standardization and uniform analysis of data;
5. to facilitate international cooperation in measurement of human UV exposure, monitoring of trends in occurrence of UV health effects, and epidemiological studies of the relationship between UV exposure and health effects;
6. to provide a database of research projects to facilitate cooperation between researchers and institutions involved in research.

Proposta per un progetto nazionale di prevenzione dei rischi da radiazione ultravioletta

MARTINO GRANDOLFO, GIANNI MARIUTTI

La radiazione ultravioletta (RUV) è un noto fattore di rischio sia per effetti sanitari acuti a breve termine sia per effetti a lungo termine. In generale per ciascun effetto acuto è possibile stabilire “la dose soglia” al di sotto della quale l’effetto non si verifica. La maggior parte degli effetti a lungo termine hanno natura diversa dagli effetti acuti e la loro probabilità (carcinoma cutaneo) o la loro gravità (fotoinvecchiamento della pelle) è tanto maggiore quanto più è elevata la dose accumulata dall’individuo.

Rispetto ad altri fattori fisici di rischio presenti nell’ambiente di vita e di lavoro, la RUV presenta una caratteristica unica. Fra tutti gli effetti biologici prodotti dall’esposizione almeno uno è benefico per la salute umana: la produzione endogena di Vitamina D₃. Il numero degli effetti prodotti, la loro diversa natura, le differenti situazioni di esposizione, e le peculiari caratteristiche del sole, la sorgente di RUV che maggiormente contribuisce all’esposizione umana, rendono più complesso ed articolato il percorso logico che porta a definire una idonea strategia della protezione della salute dalla RUV rispetto a quello volto a prevenire, o limitare, il rischio derivante da altri fattori fisici ambientali.

Il sole è stata l’unica fonte significativa di esposizione alla RUV fino a non molto tempo fa. Nel corso di questo secolo le sorgenti e le situazioni di esposizione possibili sono andate gradualmente aumentando perché l’uomo ha realizzato sia numerosi tipi di sorgenti di radiazione ottica (lampade) sia vari processi produttivi che emettono, in alcuni casi deliberatamente, in altri come sottoprodotto inevitabile, intensità significative di RUV. Lo spettro di emissione di molte sorgenti artificiali di RUV si estende anche a lunghezze d’onda inferiori a quella di taglio dello spettro solare al suolo.

Attualmente, sulla base di dati incompleti, si stima che nei paesi ad elevato sviluppo economico il 95% circa dell’esposizione radiante media, accumulata annualmente da ogni individuo, sia dovuta al sole ed il rimanente 5% circa alle sorgenti artificiali prodotte dall’uomo.

Il modesto valore del contributo prodotto dalle sorgenti artificiali di RUV non può essere tuttavia trascurato o sottovalutato. Il dato medio va “pesato” considerando che il crescente impiego di sorgenti artificiali utilizzate, in quanto emettitori di RUV, in applicazioni mediche, nella sterilizzazione di liquidi, superfici, oggetti e ambienti, nel trattamento della pelle per scopi estetici, in numerosi ed importanti applicazioni industriali, artigiane e domestiche, nonché la grande diffusione delle differenti tecnologie di saldatura dei metalli mediante arco elettrico, coinvolge soltanto un numero limitato di individui (pazienti, lavoratori, amanti della “tintarella”) e di conseguenza è in questi gruppi particolari che si possono verificare aumenti significativi dell’esposizione.

Tali elementi vanno adeguatamente considerati ai fini di una corretta valutazione della problematica protezionistica. Inoltre non bisogna trascurare che, nel caso dell’esposizione a sorgenti artificiali, le caratteristiche dell’emissione, le tipologie e i fattori geometrici di esposizione sono, in vari casi, molto diversi dall’esposizione solare e il loro effetto combinato può provocare un sensibile aumento del rischio, ad esempio, di danno oculare.

L’esposizione radiante, o dose, che ogni individuo accumula in un determinato intervallo temporale, o nel corso della sua vita, è la somma di vari contributi dovuti a:

- 1) l’esposizione residenziale (sole e, in misura molto minore, sorgenti di illuminazione);
- 2) l’esposizione occupazionale (sole e sorgenti artificiali di vario tipo e impiego);
- 3) l’esposizione terapeutica (sorgenti artificiali, sole);
- 4) l’esposizione da attività sportive e ricreative (sole);
- 5) l’esposizione per fini estetici (sole, sorgenti artificiali).

I costi umani, sociali ed economici derivanti dai vari effetti dannosi, per i quali il contributo della RUV dipende dalla dose accumulata dall’individuo nel corso della sua vita, assumono una rilevanza tanto maggiore quanto più è elevata l’età media della popolazione.

L’esposizione eccessiva alla RUV accelera molti processi degenerativi caratteristici dell’invecchiamento della pelle e delle strutture dell’occhio e tale effetto può tradursi in manifestazioni patologiche, o precoci, o più frequenti oppure più gravi.

Studi effettuati anche in Italia mostrano che non sempre la dose di RUV accumulata dall’individuo è il fattore esogeno associato con l’incidenza del danno. Nel melanoma cutaneo, ad esempio, oltre che a fattori soggettivi, si è osservato che il rischio è correlato alle modalità di esposizione alla RUV, in particolare con la “storia personale” delle ustioni cutanee da esposizioni acute, soprattutto quelle occorse nell’infanzia e nell’adolescenza.

La struttura socioeconomica della società che, fra l'altro, determina le possibilità, le abitudini ed i comportamenti dei cittadini, evidentemente può influire su questo tipo di danno. In generale, quanto più un paese è sviluppato tanto più si creano le condizioni per possibili comportamenti e situazioni a rischio (attività svolte prevalentemente in ambiente chiuso e popolazione residente prevalentemente in città e, quindi, più elevato desiderio di frequenti e ripetute attività sportive e ricreative concentrate soprattutto nel fine settimana, vacanze trascorse prevalentemente al mare ed ai monti, possibilità di viaggiare e soggiornare per brevi periodi in località tropicali e subtropicali, etc.).

L'Italia è un paese in cui: a) la popolazione sta progressivamente invecchiando; b) i comportamenti individuali e collettivi sono quelli tipici dei paesi economicamente ricchi; c) agli stimoli che inducono comportamenti a rischio non si contrappongono misure, informazioni e conoscenze protezionistiche adeguate; d) i costi sanitari e sociali delle patologie e delle eventuali conseguenze invalidanti connesse con l'esposizione alla RUV sono in gran parte sostenute dallo Stato.

Perciò investire risorse nella protezione (prevenzione primaria e secondaria) dagli effetti della RUV di origine solare e da sorgenti artificiali non costituisce un aggravio di spesa ma, oltre a ridurre i costi umani, può tradursi, viceversa, anche in un significativo risparmio economico.

Nel corso degli ultimi anni, varie istituzioni scientifiche nazionali ed internazionali di grande prestigio, come l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), l'International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP), l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC), il Bureau International du Travail (BIT), gli Istituti di Sanità Pubblica, le Società e le Accademie Nazionali di Dermatologia ed Oftalmologia di vari paesi) hanno ripetutamente sollecitato i governi, le autorità sanitarie ed i cittadini a considerare con maggiore attenzione gli effetti negativi sulla salute derivanti da una eccessiva, o incontrollata, esposizione alla RUV solare o da sorgenti artificiali.

In particolare, l'OMS ha chiesto alle autorità sanitarie nazionali di definire programmi di protezione dalla radiazione ultravioletta al fine di ridurre l'incidenza e la gravità dei danni derivanti dall'esposizione a questo fattore fisico.

Il Piano Sanitario Nazionale per il triennio 1998-2000 accoglie le sollecitazioni sopra indicate laddove individua nell'ambito delle radiazioni non-ionizzanti, quale fattore di rischio di particolare rilevanza, "le radiazioni ultraviolette per la loro accertata cancerogenicità e per l'inevitabile esposizione alla sorgente naturale costituita dalla esposizione solare. Tale esposizione comporta infatti il rischio di induzione di tumori cutanei ed altri effetti a breve ed a lungo termine, in dipendenza della durata dell'esposizione, del momento nella giornata e dell'uso di mezzi protettivi."

L'Istituto Superiore di Sanità, in particolare il suo Laboratorio di Fisica, si occupa da molto tempo della protezione dalla RUV. In base all'esperienza acquisita attraverso l'attività di ricerca, di intervento e consulenza e la collaborazione con istituzioni internazionali (OMS, ICNIRP, UE) e nazionali (SIDEV), ritiene che nel nostro paese la protezione dalla RUV non venga considerata con la necessaria attenzione e, per vari aspetti, sia attualmente inadeguata.

I problemi sanitari ed ambientali sottesi sono così vasti e importanti che richiedono una risposta adeguata anche dal punto di vista organizzativo e operativo. Tale convinzione è rafforzata da riscontri oggettivi qualora si confronti la situazione italiana con quella di altri paesi.

L'Istituto condivide i criteri, i programmi e le indicazioni dell'OMS in tema di protezione dalla RUV e ritiene che il nostro paese ad essi debba ispirarsi nel definire le scelte organizzative ed operative volte a migliorare la salvaguardia della salute dai rischi derivanti dall'esposizione alla RUV.

Nell'ambito dei fattori fisici di rischio, la protezione dalla RUV è una problematica fra le più varie, articolate e complesse e si caratterizza sia per la molteplicità delle situazioni potenzialmente dannose da considerare, sia per lo straordinario intreccio di competenze interdisciplinari che essa richiede e coinvolge contemporaneamente (medici, fisici, epidemiologi, ambientalisti etc.).

La proposta dell'ISS

Considerati:

- 1) la rilevanza sanitaria della protezione dalla RUV;
- 2) lo stato attuale delle attività svolte dal nostro paese;
- 3) l'interesse crescente della comunità scientifica e protezionistica, delle autorità e di settori sempre più numerosi della popolazione;
- 4) le esperienze in corso in altri paesi;
- 5) le indicazioni e le sollecitazioni dell'OMS e di altre istituzioni protezionistiche internazionali;
- 6) l'intendimento dichiarato di riduzione del rischio connesso con l'esposizione alla radiazione ultravioletta, come esplicitamente indicato nel Piano sanitario Nazionale per il triennio 1998-2000, l'Istituto Superiore di Sanità propone la definizione di un Progetto Nazionale di Protezione dalla Radiazione Ultravioletta sotto la responsabilità congiunta dei Ministeri della Sanità e dell'Ambiente ed in collegamento con le autonomie locali. Al progetto dovrebbero collaborare tutte le istituzioni scientifiche e tecniche e le associazioni professionali aventi una riconosciuta competenza in questo settore della protezione.

Una visione complessiva ed unitaria dei problemi è funzionale alle scelte strategiche di medio e lungo periodo, alla discussione delle proposte, all'individuazione delle priorità, alle decisioni operative da prendere e alla valutazione dei risultati e può consentire al nostro paese di trarre il massimo beneficio con il minimo costo.

L'Istituto ritiene che la propria proposta, frutto di un'analisi autonoma e di una valutazione complessiva della problematica protezionistica dalla RUV, possa costituire una valida risposta alle esigenze sopra richiamate.

Qualora siano riconosciute la sua validità ed utilità, la proposta dell'ISS va intesa come il primo passo di un costruttivo percorso di approfondimento, confronto e discussione finalizzato alla sua realizzazione. In questa fase l'Istituto, proprio per mantenere il suo contributo nella forma di proposta progettuale, si limita ad indicare gli obiettivi generali e ad individuare i quattro settori di intervento principali sui quali concentrare le attività operative di protezione.

Obiettivi generali della proposta

L'Istituto ritiene che gli obiettivi generali della proposta debbano essere:

- 1) Promuovere il coordinamento ed il potenziamento delle attività di protezione dalla RUV al fine di realizzare un più adeguato ed omogeneo livello di protezione su tutto il territorio nazionale;
- 2) Ottimizzare l'impiego delle risorse umane ed economiche;
- 3) Promuovere la partecipazione e la collaborazione italiana a livello internazionale definendo le necessarie interfacce.

Settori di intervento

L'Istituto ritiene che gli interventi prioritari di protezione debbano essere finalizzati a migliorare la tutela:

- a) della popolazione esposta in ambiente di vita;
 - b) dei lavoratori esposti durante le attività lavorative;
 - c) dei cittadini che si sottopongono a trattamenti cosmetici;
 - d) dei pazienti trattati per scopi medici
- nonchè a verificare l'efficacia delle misure di protezione.

a) La protezione della popolazione dalla radiazione ultravioletta solare

La strategia della protezione della popolazione dai rischi derivanti da una eccessiva esposizione alla RUV solare va costruita tenendo presenti i seguenti elementi:

- Il sole è una sorgente ubiquitaria, che non può essere accesa o spenta a piacimento e, più in generale, non è sottoponibile a regolamenti o vincoli “terrestri”;
- la maggior parte degli individui desidera esporsi al sole specialmente durante le attività ricreative. Di solito l'esposizione volontaria avviene prevalentemente nei periodi in cui l'intensità di RUV è maggiore (ore calde, estate);
- nella protezione della popolazione dalla RUV solare è improponibile prevedere l'applicazione di limiti massimi di esposizione;
- le conoscenze sugli effetti e sul rischio derivanti da una eccessiva esposizione alla RUV, o da episodi acuti accompagnati da ustioni cutanee, e sul come prevenirli e limitarli sono scarse, incomplete e, spesso, anche errate. Il possibile danno oculare a lungo termine è ignoto alla maggior parte della popolazione.

Ridurre l'esposizione complessiva ed evitare i comportamenti a rischio sono i due obiettivi fondamentali delle attività volte a proteggere la popolazione dalla RUV solare. Essi possono essere raggiunti solo se la popolazione viene attivamente coinvolta. Gli strumenti che si sono dimostrati più efficaci per stimolare l'attenzione e la collaborazione dei cittadini, premessa indispensabile per modificare abitudini e comportamenti personali e collettivi a rischio, sono le campagne di informazione e di educazione sanitaria.

L'educazione e l'informazione sono efficaci nella misura in cui vengano proposte, da istituzioni credibili, in forma chiara e semplice e non suscitino allarmi ingiustificati o fuori luogo.

Se si stimolano la riflessione ed il ragionamento è possibile convincere la popolazione che, con qualche attenzione maggiore e modificando i comportamenti personali più a rischio, si può soddisfare il naturale desiderio di stare a contatto con la natura ed esporre il proprio corpo al sole riducendo sensibilmente i rischi per la propria salute.

L'Istituto Superiore di Sanità ha collaborato con l'OMS alla elaborazione dell'Indice Solare Globale e ne condivide le finalità. Tuttavia ritiene che nel nostro paese, attualmente, sia prioritario aumentare i livelli di conoscenza ed informazione sui vari aspetti generali della protezione dalla RUV. Soltanto in seguito si potrà fare uso dell'Indice Solare per rendere più efficace la protezione. Le creme o i filtri solari sono utilizzati da un numero crescente di persone, sia per evitare eritemi e scottature che per esporsi più a lungo al sole, ed appare opportuna una informazione semplice e chiara, da parte delle istituzioni pubbliche, che affronti efficacemente i vari aspetti protezionistici connessi con il loro impiego.

b) La protezione dei lavoratori nell'ambiente di lavoro

L'esposizione occupazionale, provocata dal sole e/o da sorgenti artificiali di RUV, deve essere "giustificata" e mantenuta comunque al livello più basso possibile. Se il rischio è dovuto soltanto alla RUV solare (contadini, pescatori, addetti all'edilizia, etc.), le misure ed i mezzi di protezione che devono essere forniti ai lavoratori sono costituiti rispettivamente da: a) informazioni adeguate sui possibili effetti dannosi e su come limitarli o prevenirli; b) vestiti adatti a filtrare la RUV, cappello a larga tesa ed eventualmente occhiali.

Le sorgenti di RUV artificiali presenti in molti posti di lavoro hanno caratteristiche di emissione molto differenti tra loro e, di conseguenza, le misure di protezione adeguate a proteggere i lavoratori esposti vanno definite sulla base di: 1) conoscenza dell'intensità e dell'emissione spettrale delle sorgenti di RUV; 2) modalità di impiego delle sorgenti; 3) caratteristiche dell'ambiente in cui avviene l'esposizione.

Alcune sorgenti artificiali di RUV, ad esempio gli archi elettrici di saldatura, sono molto intense ed emettono contemporaneamente in un ampio intervallo spettrale, che include UVC, UVB, UVA, visibile e radiazione infrarossa.

In molte applicazioni industriali l'occhio è l'organo critico. Nei saldatori i limiti di esposizione nell'arco della giornata lavorativa, stabiliti dall'ICNIRP per l'occhio e la pelle non protetti, possono essere raggiunti in tempi di esposizione molto brevi (secondi). Ne discende che la conoscenza del rischio, e del come prevenirlo (da parte dei responsabili della protezione e dei lavoratori), nonché l'adozione di schermature e la disponibilità e l'uso di idonei mezzi di protezione personali sono complessivamente indispensabili a realizzare la protezione.

L'esperienza mostra che, in molte realtà produttive, il rischio occupazionale da RUV artificiale è compreso e valutato in modo insoddisfacente e, di conseguenza, le misure di protezione adottate possono risultare inadeguate. Iniziative volte a sensibilizzare le aziende ed i lavoratori per aumentare il livello della protezione sono di sicura utilità, anche considerando che nella proposta di direttiva della UE per la protezione dei lavoratori dagli agenti fisici l'approccio adottato per proteggere i lavoratori dalla RUV è molto diverso da quello, generico e qualitativo, dell'attuale legislazione nazionale.

c) RUV artificiale e cosmesi

Ci si preoccupa, a ragione, che l'ozono stratosferico, il filtro che impedisce alla RUV solare più energetica di arrivare al suolo, possa assottigliarsi determinando un aumento dell'intensità della RUV.

Una analoga sensibilità dovrebbe essere riservata all'impiego della RUV artificiale per usi cosmetici.

Chiunque può acquistare nei negozi di elettrodomestici un'apparecchiatura per l'abbronzatura artificiale della pelle e utilizzarla in ambito domestico a suo piacimento.

Apparecchiature molto più potenti e con differenti caratteristiche tecniche sono utilizzate, per lo stesso scopo, presso quasi tutti i centri di estetica ed in numerose palestre ed alberghi. In alcune città sulle strade sono stati installati sistemi automatici a gettone dove, ad un costo contenuto, il viso può ricevere una o più "dosi" di abbronzatura. Complessivamente le attività connesse con l'abbronzatura artificiale della pelle non sono quantificabili, però, non a caso, spesso ad esse ci si riferisce definendole "l'industria della tintarella". L'Istituto ritiene che i problemi di protezione dalla RUV connessi con l'impiego nel settore della cosmesi debbano ricevere una maggiore attenzione, poiché le attuali norme non appaiono adeguate a fornire il necessario livello di protezione a chi si sottopone al trattamento e a chi gestisce le apparecchiature.

L'Istituto auspica che le norme che regolano il commercio e l'uso di dette apparecchiature possano essere aggiornate. Ritiene, inoltre, necessaria una migliore informazione per operatori e clienti considerando insoddisfacente l'attuale situazione, basata quasi esclusivamente su messaggi pubblicitari il cui contenuto, frequentemente, non corrisponde allo stato attuale delle conoscenze scientifiche.

d) La protezione nell'uso medico della RUV

L'impiego della RUV in ambiente medico per il trattamento di varie patologie cutanee (psoriasi, vitiligine etc) comporta, necessariamente, l'esposizione dei pazienti e può essere causa di esposizione professionale per il personale addetto. L'esposizione del paziente non è priva di rischi e spetta al medico stabilire il livello di rischio accettabile in rapporto ai benefici attesi. Il problema, indipendentemente dalle variabili soggettive, non è di facile soluzione anche perché il medico non ha sempre la possibilità di scegliere le apparecchiature con cui trattare i pazienti.

È interesse in primo luogo del paziente, ma anche del medico, che le esposizioni terapeutiche alla RUV siano ottimizzate, ovvero sia reso minimo il rapporto rischio-beneficio.

Programmi "standardizzati" di trattamento, affiancati alle necessarie valutazioni dosimetriche, potrebbero fornire elementi utili ai fini dell'ottimizzazione ed allo stesso tempo consentire un più significativo confronto dei risultati terapeutici ottenuti da gruppi diversi.

e) *Verifica dell'efficacia delle misure di protezione*

Le misure di protezione dalla RUV che afferiscono alla protezione primaria, in termini di riduzione del danno, non producono effetti nel breve periodo. Sono infatti necessari circa 10÷15 anni per poter osservare variazioni significative e ciò può creare difficoltà perché, nel breve periodo, non è quindi possibile stabilire se, ed in quale misura, le misure di protezione siano risultate efficaci, accettate e praticate.

Nell'ambito della prevenzione primaria vanno previste perciò anche indagini conoscitive, periodiche e mirate, volte a verificare tempestivamente cambiamenti di abitudini, comportamenti e conoscenze rilevanti ai fini della protezione.

Conclusioni

Sulla base di quanto esposto in precedenza, l'ISS propone che i Ministeri della Sanità e dell'Ambiente, in collaborazione con le Regioni, diano vita ad un Gruppo di lavoro multidisciplinare con il compito di formulare proposte relative ad un piano integrato di intervento in questo settore, raccogliendo tutte le competenze presenti nel nostro paese.