QUINDICESIMO CAPITOLO

I TUMORI PROFESSIONALI DA RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE E DA RAGGI INFRAROSSI

(di CARMELO MARMO – Specialista in Medicina Legale)

(*In memoria di Luigi Anibaldi, l'ultimo dei " Mohicani " dell'INAIL, già Coordinatore e poi Responsabile della Divisione delle Malattie Professionali della Direzione Generale dell'INAIL, a cui io devo molto, compreso la passione e l'amore per lo studio delle malattie professionali che Egli ha saputo trasmettermi, scomparso recentemente, a cui tutta l'INAIL deve molto. Anche se i più giovani non lo hanno purtroppo conosciuto* **).**

****

Errata. Corrige: Nel Quattordicesimo Capitolo, a pagina 310 al decimo rigo anzicchè " entrata in vigore il 12 luglio 2000 " leggasi " entrata in vigore il 25 luglio 2000 ".

Questo Capitolo è anche dedicato a tutti coloro che per l'attività lavorativa svolta sono esposti alle radiazioni solari, agli asfaltisti, agli operai edili nei cantieri all'aperto, ai pescatori e agli uomini di mare, ai contadini, questi ultimi, lavoratori impiegati nel settore primario, spesso dimenticati dalle norme di prevenzione delle malattie da lavoro, quindi penalizzati anche in ambito assicurativo, anche a causa della esiguità del numero di denunce in generale delle malattie professionali e dei tumori indotti dalle radiazioni ultraviolette solari naturali, per colpa anche della mancata attenzione della società tutta e del legislatore nei confronti di chi opera nel mondo rurale. Non si è potuto non enfatizzare, alla luce delle pubblicazioni scientifiche accreditate dalla comunità scientifica internazionale e dalla medesima IARC già dagli anni Novanta (ed anche in precedenza) l'importanza delle radiazioni

solari ed ultraviolette artificiali nella insorgenza del melanoma, contrariamente a quanto dedotto dal D.M. 9.4.2008 (Nuove Tabelle delle Malattie Professionali) e dal D.M. 10.6.2014 (Nuove Liste per la denuncia di limitata, possibile, probabile ori-gine professionale alla Direzione Provinciale del Lavoro, ex articolo n. 139 del D.P.R. n. 1124 del 14.6.1965). Responsabilità circa le gravi omissioni che ricadono non solo sulla Commissione Scientifica, relativamente alla predisposizione delle Tabelle delle Malattie Professionali e delle Schede per la denuncia ex articolo 139 del Testo Unico, come sopra, ma che coinvolge anche il Ministro del Welfare State dell'epoca che ha firmato con Decreto Ministeriale e che, come al solito avviene nella nostra bella penisola, per non scontentare nessuno, ha scontentato e arrecato grave danno alla classe lavoratrice. Il Capitolo è anche dedicato a chi, sia nelle attività industriali che agricole, è stato esposto alle radiazioni ultraviolette artificiali ed ha, per questo motivo, riportato danni alla salute. Agricoltura, il settore " Primario " dell'economia, spesso, molto spesso trascurato sia nelle Norme di Prevenzione, sia nel ristoro dell'Assicurazione Previdenziale. E come non tralasciare i lavoratori ed i datori di lavoro (questi ultimi molto spesso esposti ai medesimi rischi lavorativi dei propri dipendenti) della piccola e media impresa, penalizzati molto spesso dalla al contrario maggiore attenzione del mondo politico a vantaggio delle grandi lobbies industriali. Lavoratori e datori di lavoro della piccola e media impresa, delle imprese familiari, che costituiscono l'asse portante della economia e della ricchezza nazionale: concetto del tutto ignorato da chi, a seguito della crisi economica del 2011, prese provvedimenti legislativi che penalizzarono la piccola e media impresa. Lavoratori e datori di lavoro della piccola e media impresa e delle imprese familiari contro cui, talvolta, si abbattono con meccanismo anche vessatorio, le nostre istituzioni, laddove i regolamenti, le norme non vengono sempre applicate con la doverosa elasticità mentale che si richiede in particolari situazioni che, ciò è lapalissiano, non possono essere tutte codificate dalle leggi e dal diritto (vedi sul

web Napoli Repubblica Eduardo De Falco). Il Capitolo, pertanto, è dedicato anche ad Eduardo De Falco ed ai suoi familiari superstiti, vittime di questo non razionale né logico comportamento delle istituzioni. Si è già scritto che quando una nuona teoria si affaccia sul panorama scientifico, di norma non viene accolta a braccia a-perte. La comunità scientifica è troppo legata ai propri paradigmi teorici per modificarli con leggerezza o, peggio ancora, per abbandonarli. La scienza è una pratica umana e risente di una certa inerzia mentale: se una teoria soddisfa la maggior parte delle esigenze scientifiche del momento, perché cambiarla? L'eliocentrismo di Copernico, la dinamica di Newton, l'evoluzione della specie di Darwin, la teoria della evoluzione di Lamarque (oggi in parte già dimostrata confermata dalle acquisizioni della epigenetica), la deriva dei continenti di Wegener, la relatività di Einstein, il Big Bang di Lamaitre costituiscono autorevoli esempi di scoperte che hanno richiesto tempo e perseveranza per essere accettate, ma che ora fanno parte del nostro bagaglio culturale, in attesa di essere spodestate. Seppure per ripetere quanto scritto da William Osler " La medicina è la scienza dell'incertezza e l'arte della probabilità " non per questo in ambito previdenziale va penalizzato il lavoratore. Ed anche il lavoratore non va penalizzato seppure, come scriveva Bertrand Russel " La conoscenza umana è incerta e parziale ". In molte situazioni poi sussiste evidenza scientifica. [Vero è che come scrive Daniele Coen nel suo recente libro dell'editore Raffaello Cortina " (2021. Milano) " L'arte della probabilità. Certezze ed incerteze della Medicina ": Paradossalmente, una volta che una vecchia abitudine sia stata abbandonata ed un nuovo paradigma si sia affermato, la sua diffusione diventa veloce ed incontrastata e sarà difficile trovare qualcuno che ammetta di avere a lingo creduto in un metodo ormai fuori moda. Lo aveva ben compreso Schopenhauer quando affermava che ogni verità deve attraversare tre stadi prima di essere diffusamente riconosciuta: dapprima viene ridicolizzata, poi viene ferocemente contrastata e infine viene accettata come se

fosse stata da sempre evidente]. Nell'argomento che tratteremo, l'evidenza scientifica che il melanoma possa essere causato anche dalle radiazioni solari ed ultraviolette artificiali, era già nota dagli anni Ottanta e Novanta, ed ancor prima, facendo riferimento alle pubblicazioni scientifiche tra cui la Monografia della IARC (International Agency for Cancer Research), Volume 55 nel lontano 1992, dove sono riportate le pubblicazioni scientifiche degli anni precedenti. Pertanto non si pretendevano azioni e comportamenti di carattere " giacobino " per prevedere un giusto approfondimento. Evidenza della scienza ed evidenza della Medicina, quindi, non " lancio " di nuove teorie scientifiche ma presa d'atto di quanto già acclarato e ben documentato. Ci si chiede, allora, come mai la Commissione Scientifica ex articolo 10 del D.vo 38 /2000 non abbia ritenuto di inserire nelle relative Voci delle Tabelle delle Malattie Professionali il melanoma come evento anche causato dalle attività professionali (D.M. del 9.4.2008) ed addirittura, più recentemente, non abbia inserito questo tipo di neoplasia nelle Tre Liste del D.M. 10.6.2014 ex articolo 139 del D.P.R n. 1124 del 14.6.1965. Magari poi costoro si aspetterebbero anche il prestigioso Premio Buccheri La Ferla.

Se Emile Zola oggi vivesse, leggeremmo sui titoli di stampa a noi contemporanea questa sua idealmente adattata frase alla situazione attuale: ***" J'accuse. Jaccuse que souvent l'Industrie, l' Haute Finance, la connivence de nombreuses hommes politiques et du syndacat, la complicité des Institutions avec l'objectif de la sauvegarde des travailleurs sont responsables de beaucoup de graves maladies professionnelles et du déces d'un très grande nombre de humains, en conséquence des agents carcinogenics, et du manquè indemnisation ".***

****

Premessa:

Ecco, siamo a metà autunno 2020 e poi nella primavera 2021. Siamo di nuovo in guerra, nella *terza guerra mondiale*, la guerra del Covid-19 contro gli umani, questa volta non combattuta con armi convenzionali e/o nucleari ma da parte della natura – sempre che non vi sia " *uno zampino più diretto o indiretto da parte dell'uomo"*- che si ribella alla specie umana (deforestazione, inquinamento atmosferico e delle acque del mare, dei fiumi, dei laghi, assottigliamento del buco di ozono, " effetto serra ", speculazioni edilizie effettuate a ridosso delle zone verdi, delle foreste dove vivono ancora gli animali selvatici, incursioni di turisti e braccatori nelle foreste, distruzioni di foreste o buona parte di esse di carattere doloso per vendere di frode il legname e poi costruire oppure collocarvi altre attività non autorizzate, etc.), in un clima mondiale pervaso da egoismo assoluto, dove alcune nazioni non accettano di ridurre emissioni inquinanti e dove si fa molto poco per aiutare i Paesi in via di sviluppo per avviare anche questi ultimi verso il progresso senza peggiorare ulteriormente l'inquinamento atmosferico. In un clima mondiale dove - e ciò è poi molto sorprendente – l'unico Capo di Stato con il carattere di " *statista* ", tra le superpotenze, è papa Francesco, che è il Capo di Stato più potente del mondo per noi cattolici che lo riteniamo il rappresentante di Dio sulla Terra. Diplomato in chimica, oltretutto, papa Francesco, oltre che esperto nella Metafisica del pensiero umano, esprime opinioni di estrema concretezza e soluzioni per migliorare la qualità dell'essere non solo nell'al di là ma su questo pianeta. [E non disse già Gesù Cristo: " *Non pensate che io sia venuto a mettere pace sulla terra; non sono venuto a mettervi la pace ma la spada." ?* Il simbolo della spada che non ha certo il significato di incoraggiare "*guerra santa* " o attentati ad eventuali " Torri Gemelle ", ma una guerra nel cuore degli uomini affinchè si ribellino, ora come allora, a tutte

le ingiustizie, a tutti gli egoismi: una guerra che non semini morte ma che metta tutto in discussione, una guerra contro le guerre combattute con le armi e con spericolate e spregiudicate operazioni finanziare a livello nazionale ed internazionale. Laddove l'egoismo umano si inizia a constatare nelle piccole comunità, come nei condominii, dove ciascuno spesso vuole fare il " *furbacchiotto* " a danno altrui e purchè ogni cosa non turbi il proprio " *giardino* " ma solo quello del vicino].

Natura – dicevo – che ci spara contro proiettili invisibili all'occhio umano, e perfino al microscopio ottico, minuscoli proiettili non rilevabili attraverso radar ma di grande potere patogeno ed anche mortale, che hanno impoverito tanti paesi ed umani (*arrecando, però, ricchezza a tanti, come accade durante ogni guerra*). Natura che durante il *lockdown* ha riconquistato spazi che le erano stati tolti con l'invadenza e l'arroganza di noi umani. Non posso andare in biblioteca, il cui accesso è proibito per motivi di salute pubblica anti Covid-19, ma, per mia fortuna, avevo già in anticipo raccolto ampia bibliografia riguardo al tema di questo Quindicesimo Capitolo [essendo ben consapevole che la superficialità dei Capi di Stato delle cinque superpotenze mondiali non avrebbe contribuito ad impedire la seconda ondata del Covid-19 ricusando immediatamente le relative restrizioni], sul tema che è molto interessante e che coinvolge tutta l'umanità, poiché tutti siamo colpiti dai raggi solari. *Terza guerra mondiale* di natura biologica, anche se non è noto che, in modo volontario o accidentale, vi sia stato apporto umano.[In parecchie parti del Pianeta, la riduzione delle attività umane a causa del lockdown ha ridotto le emissioni inquinanti dell'atmosfera, sono di nuovo prolificate forme di vita con minaccia di estinzione. Al riguardo, sulla rivista Time del 26 aprile 2021, un articolo di Justin Worland illustra questo fenomeno di ripresa della Natura da una grave patologia (ambientale): *How the pandemic can lead u sto a better, greener world.*

Ed Ilaria Capua, nel suo recente libro, forse dal titolo un po' ottimistico " *Il dopo* " (perché siamo sempre ed ancora in guerra), pubblicato nel 2020 dalla Casa Editrice Mondadori di Milano, a questo riguardo scrive " *Con il lockdown, è come se la natura si fosse risvegliata e ripresa i suoi spazi – spazi che, prima, le erano preclusi. A Odisha, in India, approfittando dell'assenza dei bagnanti, migliaia di tartarughe sono tornate a deporre uova sulla spiaggia. Grazie allo stop imposto a traghetti e imbarcazioni, nel porto di Cagliari sono tornati i delfini. A Madrid si sono avvistati pavoni, a Barcellona cinghiali selvatici, a Nara in Giappone cervi selvatici, procioni a San Felipe in Panama , tacchini selvatici a Oakland in California, scimmie selvatiche a Lopburi in Thailandia. Significherà pure qualcosa. Confinarci in casa, poi, pare avere effetti positivi non solo nella lotta al virus, ma anche in quella contro l'inquinamento. L'acqua di Venezia è pulita e trasparente. L'osservatorio della NASA ha sottolineato come sia bastata qualche settimana di ritiro della specie umana per ridurre in modo drastico il problema considerato praticamente irrisolvibile, oltre che gravissmo, del'inquinamento cinese. La stessa cosa vale per la pianura Padana: la missione Copernicus Sentinel – 5P dell'Agenzia spaziale europea ha rilevato un significativo calo dell'inquinamento atmosferico, in particolare delle emissioni di diossido di azoto. Lo smog è calato anche in India, al punto che, dopo trent'anni, gli abitanti di Punjab sono tornati a vedere la catena himalayana, a duecento chilometri di distanza. La pandemia stà facendo prendere una boccata di ossigeno al pianeta Terra. Questo lo trovo bellissimo. Madre Natura si sta risvegliando: è come se stesse sbadigliando e stiracchiandosi. Mi auguro che non lo dimenticheremo. E' tempo, piuttosto, di lasciare andare ben altro: la nostra attitudine a colonizzare, infestare, inquinare e distruggere. Quella sì, che è controproducente.* "]. Ma perché vi scrivo al riguardo ? Scrivo questo perché c'è un comune denominatore tra recrudescenza delle infezioni (pandemie da SARS, EBOLA, influenza suina, ZIKA, COVID -19) e l'incremento dei tumori professoionali ed ambientali. Infatti entrambe la forme di

patologia in gran parte sono dovute al non rispetto dell'ambiente di vita e di lavoro (in questo ultimo caso in prevalenza per i tumori professionali) e poi, mietono più vittime, anche curate in modo peggiore in soggetti con precarie condizioni economiche – laddove i " neri " americani si trovano ai livelli di maggiore morbilità e mortalità - ed in regioni depresse del mondo (come ci rappresentano i dati epidemiologici e di mortalità). Come si evidenzia nel Rapporto della National Academy of Medicine del 2016, dopo un calo generale della mortalità per malattie infettive, della seconda metà del secolo scorso, in virtù delle migliorate condizioni igieniche, economiche e sanitarie (che perà non ha riguardato il Sud del mondo) " *La frequenza delle malattie infettive è in chiara crescita* ". Scrive Mark Honigsbaum nel suo libro " *Pandemie. Dalla spagnola al Covid- 19. Un secolo di terrore e di ignoranza* " (Editore LE SCIENZE, Milkano, 2021): " *Senz'altro, l'urbanizzazone e la globalizzazione sembrerebbero avere un ruolo fondamentale. Le megalopoli asiatiche, africane, sudamericane, con le loro enormi concentrazioni di persone in spazi ristretti e spesso insalubri, come Atene ai tempi di Tucidite, forniscono condizioni ideali per l'amplificazione e la diffusione di nuovi agenti patogeni. A volte, la tecnologia e l'urbanistica riescono a mitigare i rischi del sovraffollamento per quanto riguarda la trasmissione di agenti patogeni negli esseri umani. Omissis. Ancora: l'aria condizonata e i moderni sistemi di raffreddamento isolano efficace-mente dalle zanzare che prosperano nei grattaceli e nelle baraccopoli, o nei loro din-torni, ma come dimostrò l'epidemia di malattia dei legionari e confermò la SARS, i serbatoi a torre e l'areazione forzata presentano anche nuovi rischi patologici, soprattutto in ambienti chiusi come alberghi o ospedali ".* E qui agiungo io: come non ritenere la insalubrità di aziende come l'Italsider di Taranto, sia per quanto riguarda l'ambiente di lavoro nello stabilimento siderurgico sia per quanto riguarda l'ambiente di vita (come dedotto dalla perizia tossiclogica ed epidemilogica effet – tuate nell'ambito del tuttora esistente procedimento penale e di cui ho trascritto la

conclusioni in un precdente Capitolo). Come ritenere che la Ditta Caffaro di Brescia non abbia determinato un evidente inquinamento dell'ambiente di lavoro e di vita che ha interessato anche le falde acquifere e come dimostrato da indagini dell'Istituto Superiore di Sanità, anche se Enti a ciò preposti hanno negato negato negato il nesso causale fra inquinamento e tumori professonali ed ambientali ? E poi altri tragici esempi dall'inquinamento dell' IPCA di Ciriè, dell'Eternit di Casale Moferrato, dal cloruro di vinile dell'Enimont di Porto Marghera, e dell'inquinamento da 3,4,7,8- tetracloro-dibenzo-paradiossina a Seveso che dire ? E così, continua Markn Honigsbaum: " *L'interconnessione globale dovuta al commercio ed ai viaggi internazionali rappresenta, senza dubbio di sorta, un altro fattore chiave. Omissis. Oggi, i viaggi commericiali fanno sì che un nuovo virus atterri in ogni Paese ed in ogni continente del globo entro settantadue ore. Omisss, Per dirla con Alfred Crosby, i viaggi internazionali per via aerea sono come ' stare seduti nella sala di attesa di un gigantesco ospedale gomito a gomito con i malati del mondo ".* Viaggi per diporto ma anche per causa di lavoro, in una economias globalizzata, che ha persuaso anche i " *giuslavoristi* " del Sindacato a privare le più giovani generazioni della utilità della normativa sulla prevenzione delle patologie da lavoro affidando i giovani alle nuove forme di " caporalato ", le agenzie di lavoro interinale, per cui nella frequente modifica del posto di lavoro è veramente molto difficile fare " seria prevenzione " e " seria assicurazione ". Se la macroeconomia rurale (che ancora sopravviveva al latifondo) era costituite da fattorie economicamente sostenibli – continua l'Autore -, con la industrializzazione intensa dell'agricoltura e con la " *rivoluzione del bestiame* " degli anni Ottanta e l'avvento delle cosiddette conglomerate alimentari le cose hanno incominciato a cambiare. Al pari dei vecchi latifondisti, in coerenza di quanto fatto anche dagli " invasori " americani che hanno relegato i popoli nativi pellerossa in riserve sempre peggiori, si è determinato un nuovo " *latifondismo ".* Ed infatti – continua MarkHonigsbaum - " *Come*

spiegano gli antropologi Christos Lynteris e Lyle Fearnley, uno dei vantaggi dello stile di agricoltura e allevamento tipico dei piccoli proprietari è che questi possono portare gli animali al mercato direttamente, senza passare per le grandi aziende di lavorazione del cibo e per i supermercati. Tuttavia, le imprese semistatali e le fattorie industriali hanno arraffato sempre più terre coltivabili, costringendo i piccoli agricoltori a cercare lotti " incolti " ai margini delle foreste pluviali. Proprio le aree abitate dai pipistrelli: fattore che rende molto più probabile il salto di specie dei nuovi virus agli animali d'allevamento e agli esseri umani. Omissis. In altri termini, consentire di coltivare la terra ai margini di foreste che ospitano una grande varietà di mammiferi, o di penetrare nelle stesse foreste alla ricerca di legname e selvaggina comporta chiari rischi pandemici", laddove i piccoli proprietari, per sopravvivere sono stati costretti all'allevamento di animali ' selvatici ' come zibetti e pangolini che costituiscono anche una riserva di coronavirus , accanto, ovviamente ad abitudini ormai consolidate quali viaggi internazionali per motivi anche voluttuari *su linee aeree a basso costo* e a turismo sconsiderato nelle foreste. Da noi la riforma agraria contro il latifondo non è mai riuscita in pieno e costellata di morti, tra cui la " *strage di Portella della Ginestra* ". Da noi, in Italia, anche speculazioni edilizie a ridosso di zone di verde e financo di parchi nazionali. Certamente il rischio di pandemia da ' *spillover* ' è particolare nei Paesi come la Cina, " *elevato nelle regioni tropicali boschive, che presentano una elevata biodiversità dei mammiferi e stanno subendo modifiche antropogeniche, legate alle pratiche agricole nell'utilizzo dei terreni ".* E da noi, in Italia, voltando le spalle al Piano di Rinascita Nazionale del Secondo Dopoguerra del grande Sindacalista Giuseppe Di Vittorio, che assegnava un ruolo fondamentale alla piccola e media impresa sia industriale che agricola ed ad un potenziamento dell'agricoltura: speculazioni edlizie su terreni senza alcun rispetto della ecologia e dell'ambiente come a Palermo – tanto per fare un esempio – che è costata la vita al fratello

dell'attuale Presidente della Repubblica, Presidente della Regione Sicilia Piersanti Mattarella, ucciso dalla mafia siciliana . Ed in più: fenomeni di emigrazione interna da Meridione, e dalla realtà di agricoltori, nelle industrie del Nord Italia spesso come " *manovalanza operaia a basso prezzo* " negli opifici, spesso insalubri ed inquinati del Nord Italia, ed alloggiati in " *quartieri e palazzi dormitori* ", anche disprezzati dalla cittadinanza locale. Spesso trattati come "*terrùn* " e come tali, infatti, anche apostrofati. Ripeto che esiste un comune denominatore tra rinascita delle malattie infettve e incremento de tumori professionali ed ambientali causati dal non rispetto dell'ambiente di vita e di lavoro: fenomeno che si è aggravato con la con la gobalizzazione della industrializzazione. E come ciliegia sul malgoverno nazionale e mondiale: fenomeni di incendi dolosi boschivi o di taglio abusivo di foreste per ricavarne legname o per mettere la terra a monocolture intensive o per speculazione edlizia, da cui provengono fenomeni di inquinamento e di urbanizzazione non programmata alla faccia di quanto scriveva l'urbanista Le Corbusier.

Senz'altro, il clima che si percepisce nell'attuale pandenmia da Covid- 19 è quello di un conflitto in cui non appaiono edifici e/o fabbriche distrutti da bombardamenti, di un conflitto che proviene dalla natura che si ribella all'invadenza ed arroganza degli umani contro di essa, e dove, in molti Paesi del mondo, oltretutto, è stata per anni ed anni trascurata la creazione di solidi e funzionali sistemi sanitari nazionali pubblici che, in un ambito come quello di una pandemia, sono in grado solo essi di potere garantire la salute di tutti. [Sistema Sanitario Nazionale perfino carente negli Stati Uniti quando il Presidente Obama cercò di iniziarlo a costruire quasi dal nulla e quindi di nuovo sabotato dal successivo Presidente Trump. Sistema Sanitario Nazionale che nel Regno Unito è stato di esempio per tutto il mondo e che l'ex Capo di Governo Tatcher *ebbe l'accortezza* di

ridimensionare fino ad annullarne il suo carattere meravigliosamente funzionale. Sistemi Sanitari Nazionali, spesso osteggiati dai " privati " e dalle grandi " Assicurazioni, ramo salute ", la cui gestione – *certamente al di fuori di fenomeni di corruzione che non dovrebbero mai esserci* - dovrebbe essere esente da considerazioni di esclusivo carattere economico, al pari di altre attività di servizio pubblico e pubblica necessità ed utilità, come il Corpo dei vigili del fuoco, la Scuola, l'Università, la Ricerca scientifica, la Cultura, le forze ed i soggetti che sono preposti a tutelare l'ordine pubblico ed il rispetto delle leggi, etc.: attività umane dove, però - *eccome se non si vede a distanza* -, se si investe da parte dello Stato, c'è poi anche il ritorno economico, quando capitano disgrazie, come l'attuale pandemia, che stà mettendo in ginocchio, oltre che le strutture sanitarie che, all'improvviso, sono in gravissima sofferenza per lo stragrande numero di ricoveri, tutta l'economia mondiale. [*Università e Ricerca Scientifica dove ancora dominano fenomeni clientelari, denunciati anche da Raffaele Cantone, e dove, spesso, nel mondo sanitario, ai Principi della Medicina, sono succeduti non Baroni, con i loro difetti ma anche molti molti pregi, ma semplici " baroncini ", con tutti i difetti degli antichi Baroni ma senza nessuno, proprio nessuno, dei loro grandi pregi, per ricordare una frase arguta del celebre chirurgo italiano Paride Stefanini* degli anni Settanta]. E nel clima in cui, come è sempre capitato in ogni guerra tra gli umani, accanto all'impoverimento di tanti, avviene l'arricchimento di altri e di potentati economici, come dicevo sopra. Il tutto accade in un'epoca dove si fanno valutazioni costi/ benefici, dichiarando perfino che le persone anziane, comunque loro vada, non sono più produttive in senso economico [Al riguardo desidero rievocare il titolo di un tema proposto per l'esame di maturità sul finire degli anni Sessanta del XX secolo " *Proteggiamo i bambini e gli anziani: gli anziani sono la poesia del passato, i bambini sono la poesia del futuro* "]. L'argomento che stò affrontando in questi ultimi Capitoli (dal Sesto Capitolo al presente Quindicesimo Capitolo), quello dei

tumori professionali, soffre, infatti, come più volte ho ricordato, *anche in toni volutamente per parte mia polemici,* di tutta la disattenzione della comunità nazionale ed internazionale, che occupa posti di responsabilità a livello politico, al pari dell'importanza che, comunque, deve essere attribuita ad un Servizio Sanitario Nazionale, contro, invece, le carenze strutturali sociali e sanitarie che attanagliano diverse nazioni intere in tutto il mondo. Non si può continuare su questo argomento " *scottante e colmo di interessi economici che, inesorabilmente, remano contro, talvolta anche non legittimi anche da un punto di vista etico* ", poiché il discorso andrebbe molto, molto lontano, fino a portarci quasi fuori tema. E, comportando la considerazione del non adeguamento, sempre, delle leggi e delle normative in generale, al rispetto della Costituzione Italiana, dove abbiamo dovuto sempre assistere alla continua violazione degli articoli relativi al diritto al lavoro, alla salute e quindi al rispetto dell'ambiente e del concetto che la libera impresa economica deve avere anche un interesse sociale. La Costituzione Italiana, Carta fondamentale dello Stato, e forse la più bella e onnicomprensiva nel mondo, ma mai attuata in modo completo, al di là del suo valore precettivo o programmatico (ma a questo riguardo, cari lettori, sono trascorsi dalla sua emanazione ben 72 anni ! E quindi si è avuto tutto il tempo di attuarla e non dichiarando, da parte di politici che *parlano a vanvera*, che questa, mai per giunta completamente attuata, la si potrebbe cambiare nel giro di quindici giorni).

Il mio modesto contributo ha, pertanto, lo scopo principale di sensibilizzare tutti i Colleghi interessati sul tema della tutela di patologie professionali importanti, che sono spesso molto trascurate anche da parte dei Sanitari, dei Patronati, degli operatori del settore in genere. Non desidero mancare di riverenza per quello che stò scrivendo: ma è molto più semplice affrontare dieci, cinquanta, cento casi di tendinopatie, di sindrome del tunnel carpale, di meniscopatia di origine

professionale, che affrontare uno studio serio sulle cause lavorative di un tumore, perché deve essere beninteso che le patologie benigne delle viziata postura e della continuata movimentazione degli arti, pur degne di attenzione in ambito preventivo ed assicurativo, non devono però far trascurare lo studio dei tumori professionali (che non sono affatto pochi, come spiegato nei precedenti Capitoli con notevole documentazione e citando molto autorevoli fonti sanitarie ed istituzionali nazionali ed internazionali). Laddove anche il Medico di Base, che deve curare certamente il raffreddore, la stipsi, l'ipertensione arteriosa, l'ipertrofia prostatica, etc., sa bene comportarsi quando si trova davanti ad un caso di neoplasia e, quindi, indirizza il paziente ad un Centro Oncologico di eccellenza per le opportune terapie, non facendo dichiarazioni *a vanvera* della serie *" io sono negazionista "*, *" non si deve dare tutto a tutti "*. Questa ultima affermazione, visto che spesso si ascolta pronunciata quasi in tono provocatorio e con presunzione di conoscere cose sconosciute anche agli scienziati, è del tutto ovvia ma, talvolta e talvolta spesso, in casi specifici di affezione di altamente probabile natura professionale, è del tutto priva di qualsiasi più elementare fondamento scientifico. E lo è al pari di un recente *" documento scientifico "* sul tema della innocuità delle vibrazioni a tutto il corpo (con tropismo nei confronti della colonna vertebrale lombare e sacrale) da parte di alcuni mezzi di trasporto pubblico, che, assolutamente, non reggerà di fronte a serie azioni giudiziarie combattute dagli sfortunati pazienti assicurati nelle aule del Tribunale (o nei procedimenti giudiziari telematci a distanza in periodo di pandemia da Covid- 19). E la *non etica* o anche *etica del solo profitto* da parte di chi detiene le leve del potere economico e politico, succube del potere economico, induce, talvolta, ma purtroppo talvolta spesso, anche il mondo sanitario, tra pressioni e lusinghe, ad operare scelte né in armonia con la scienza né in armonia con l'etica né in armonia con il diritto.

****

Si riprende, quindi, il graduale e lento cammino sullo studio dei tumori professionali. Questa è la volta delle neoplasie, in prevalenza cutanee, dovute alla radiazioni ultraviolette e solari che, appunto, sono composte anche da radiazioni ultraviolette, in parte filtrate dallo strato di ozono che circonda l'atmosfera terrestre che, a causa di inquinamento (provenuto per lo più da composti artificiali: in prevalenza clorofluorocarburi), si va sempre di più assottigliando fino a determinarsi dei veri e propri " *buchi di ozono* " che, pertanto, non costituiscono una utile barriera per gli esseri viventi, e maggiormente per l'uomo che possiede una cute molto sensibile alle radiazioni ultraviolette. Se nei Capitoli precedenti (Dodicesimo – Tredicesimo – Quattordicesimo Capitolo) si è affrontato il tema dei tumori professionali da radiazioni ionizzanti, qui si deve ricordare che queste ultime sono molto più penetranti (ad eccezione delle radiazioni alfa e beta, che però, come si è detto, possono determinare anche danni in profondità dell'organismo, veicolate da radioisotopi), dicevo, sono molto più penetranti delle radiazioni ultraviolette che, generalmente, causano danni in prevalenza solo a livello cutaneo.

In effetti, i tre precedenti Capitoli, hanno avuto il loro epilogo in una critica severa alla pretesa di applicare la metodologia statunitense della " *Probability of causation* ", concepita per il risarcimento delle vittime esposte alle esplosioni sperimentali negli stati del Nevada, Utah ed Arizona, allo studio del nesso causale dei tumori indotti dalle radiazioni ionizzanti per l'indennizzo dei lavoratori italiani, che non avrebbe avuto occasione di essere stata da me scritta se gli Autori di questa, per così dire " *trovata* ", più che studiare testi di Biologia, di Medicina Legale, di Medicina del Lavoro, di Oncologia e di Radiobiologia, avessero magari perfino dimostrato più attenzione alla Storia del Cinema. Forse l'episodio, che adesso di seguito sintetizzerò, avrebbe illuminato la mente di tutti noi. Vero è che negli anni

Cinquanta i pericoli dell'energia nucleare per uso civile erano molto sottovalutati e, direi, in buona fede per i non addetti ai lavori ma, ritengo, in non buona fede da parte invece degli scienziati che ben conoscevano la tragica storia dei coniugi Curie, scopritori dei raggi Roetgen e deceduti: Pierre Curie a causa di investimento da parte di carrozza trainata da cavalli e Marie Curie a causa di anemia aplastica o forse leucemia verosimilmente causata da esposizione a radiazioni ionizzanti **[** I coniugi Curie, Marie e Pierre Curie, insieme ed Antoine Henri Becquerel, ricevettero nel 1903 il Premio Nobel per la fisica per i loro studi sulle radiazioni e Marie Curie, scienziata polacca, nel 1911 ricevette il Premio Nobel per la chimica, per le sue scoperte sul radio ed il polonio, il cui nome venne scelto in onore alla sua terra di origine, la Polonia. La malattia, da Marie Curie cui fu colpita, fu quasi certamente contratta a causa delle lunghe esposizioni alle radiazioni di cui, all'epoca, si ignorava la grande pericolosità. Ancora oggi, tutti i suoi appunti di laboratorio, perfino i suoi ricettari di cucina, sono considerati pericolosi a causa del loro contatto con sostanze radioattive. Sono conservati in scatole piombate e chiunque voglia consultarli deve indossare abiti protettivi **]**. A proposito della non attenzione alla Storia del Cinema da parte dei sostenitori della *Probability of causation*, ricordo che, dopo che, negli anni Settanta, si verificarono, però, incidenti nelle Centrali Nucleari e anche nella popolazione generale si manifestarono giuste apprensioni, tra il marzo ed il giugno del 1953, con l'operazione " *Upshot- Knothole* ", l'Esercito degli Stati Uniti effettuò dei test su una serie di proiettili radioattivi, sparati da " *cannoni nucleari* " nell'area denominata " *Nevada Test Site* ", nel deserto del Nevada. Poiché i test diedero risultati deludenti furono abbandonati. Circa un anno dopo, nell'area di St George, nell'Utah, circa 220 chilometri a Est e sottovento rispetto al Nevada Test Site, si presentò una troupe della Casa Cinematografica RKO per girare un film. I vertici militari americani, consultati al riguardo, garantirono al produttore cinematografico Howard Hughes che non c'era alcun rischio. I vertici militari convinsero a tal punto

Howard Hughes circa la mancanza di pericolo che questi acquistò perfino 60 tonnellate di sabbia del luogo da spedire ad Hollywood per allestire le scene degli interni dei teatri di posa. Il film in questione era " The conqueror " (" *Il conquistatore* ") che narrava le avventure del condottiero mongolo Gensis Khan. Nonostante la regia del celebre Dick Powell e di grandi attori, il film non fu giudicato in modo favorevole dalla critica non tanto per le scene di battaglia tra Mongoli e Tartari quanto per le scene sentimentali che fecero parlare i critici di un film " *involontariamente* " comico, ma che valeva la pena di andare a guardare per farsi due risate. La presenza dell'attore John Wayne, come protagonista, e la grande pubblicità fecero sì che il film producesse un incasso di nove milioni di dollari a fronte di sei milioni spesi per la produzione. La partner di John Wayne era l'attrice Susan Hayward; l'attore messicano Pedro Armendariz, la caratterista Agnes Moorhead (che un decennio dopo sarebbe diventata una star della televisione), facevano anche parte del cast. John Wayne portò sul set anche i figli adolescenti Patrick e Michael. Dopo alcuni anni: un'ecatombe tra i partecipanti al film. Nel 1962 il regista Dick Powell cominciò a soffrire di lesioni cutanee che poi si rilevarono di natura neoplastica. Morì a causa del tumore cutaneo all'età di 58 anni. L'attore messicano Pedro Armendariz inizio a soffrire di dolore ai fianchi, causati da un tumore localizzato nella zona del collo e, per tale motivo, si suicidò all'età di 51 anni. Susan Hayward si vide diagnosticato un tumore polmonare nel 1972, con metastasi cerebrali che le causarono epilessia che ne determinò il decesso all'età di 57 anni. Anche Agnes Moorhead nel 1973 sviluppò un cancro all'utero che ne causò il decesso nel 1974, a 73 anni. Jhon Wayne si ammalò di un tumore al polmone nel 1964, che, dopo tentativi di cura con vaccinoterapia sperimentale, lo uccise, con una metastasi allo stomaco, nel 1979. Qualcuno addossò la colpa all'abitudine al fumo da parte di Agnes Moorhead e di John Wayne, oltretutto anche accaniti bevitori di superalcolici. Delle 220 persone che parteciparono al film " *The*

conqueror “, 91 svilupparono un tumore, più o meno grave, entro il 1980, quando Robert Pendleton, professore di Biologia all’Università Statale dell’Utah, sostenne che si poteva parlare di “ *epidemia* “, poiché tra le 220 persone che avevano partecipato al film, il numero di casi attesi era di 30 persone, non già di 91. Robert Pendleton aveva classificato le persone per classi di età e per sesso. Non vi fu chi non si manifestò scettico sulle affermazioni di Robert Pendleton, ricordando che, nella popolazione statunitense, il cancro aveva una incidenza media del 43 per cento tra gli uomini e del 39 per cento tra le donne, e che quindi l’incidenza media del 41,3 per cento di cancro tra i componenti della troupe del film “ *The conqueror* “ sarebbe stata nella norma. Certamente la media generale di decessi per causa di cancro della popolazione statunitense, però, si basa su dati “ *a termine di vita* “ e tiene conto che il cancro è prevalentemente una patologia senile e che dati oggettivi dovrebbero riguardare appunto il confronto dei casi attesi ed affetti da tumore, raggruppati per età e per sesso. Magari i fautori della applicazione alla Medicina Legale Previdenziale della metodologia della “ *Probability of causation* “ (definita scherzosamente da un caro collega che mi ha letto “ *l’algoritmo del perfetto negazionista* “), potrebbero poi venirci a raccontare che la sabbia del Nevada Test Site, anzi, ha allungato la vita ai partecipanti alla intera troupe? E per citare uno dei tanti esempi, ma clamoroso perchè l’isola di Bikini ha dato il nome ad un celebre costume da bagno del mondo femminile dal carattere, per quell’epoca, “ *esplosivo* “ , che scriverebbero a proposito di quanto segue i sostenitori della applicazione alla Medicina Legale Previdenziale della “ *Probability of causation* “, anche definita ironicamente “ *l’algoritmo del perfetto negazionista* “? Per permettere al Ministero della Difesa Statunitense, con l’operazione Crossaroads, di effettuare test nucleari nell’atollo di Bikini nell’Oceano Pacifico, nel 1946, per misurare gli effetti di una bomba nucleare su di una flotta in alto mare, 167 residenti alle isole Bikini vennero spostati nell’atollo disabitato di Rongrik, prima che, appunto, fossero iniziati i tests

nucleari dell'operazione Crossroads. Altri tests continuarono fino al 1958, quando su Bikini vennero sperimentate le più potenti bombe nucleari all'idrogeno. Poi, il breve tentativo di ripopolare Bikini, effettuato dal 1974 al 1978, abortì quando i problemi di salute causati dalla radioattività nella catena alimentare forzarono il Governo ad una nuova evacuazione. Infatti, anche oggi, i pescatori subacquei che visitano le isole Bikini per esplorare i relitti delle navi militari devono consumare cibi importati poichè la laguna è piena di pesci, tutti estremamente radioattivi e cancerogeni. Forse, i sostenitori della introduzione in INAIL della " *Probability of causation* " direbbero che lì il cancro da esposizione a radiazioni ionizzanti ambientali non esiste perché dai loro calcoli matematici, applicando tale metodologia, non si raggiunge il cinquantunesimo percentile?

Del resto, partendo dall'assioma che la Medicina Legale è una scienza che collega la Biologia al Diritto, resta valido anche in questo caso l'osservazione fatta da Roger Penrose nel suo ultimo libro " *L'Universo è ancora un segreto* " (BUR Rizzoli. Milano. 2017), circa il fatto che *la moda, la fede, la fantasia* possono avere rilevanza o meglio, talvolta, condizionare la scienza fondamentale. Ed al riguardo l'Autore così scrive: " *Di fatto, se riusciamo a renderci conto che una nuova teoria scientifica è troppo soggetta alla schiavitù della moda, all'adesione incondizionata a una fede non supportata dagli esperimenti, o alle tentazioni romantiche della fantasia, allora è nostro dovere segnalare questi ascendenti e allontanare da essi chiunque possa, magari controvoglia, subirli* ". Questo comportamento di esame critico, ovviamente, riguarda non solo una nuova teoria ma anche una vecchia teoria che, a *causa della moda, della fede, della fantasia*, stenta ad essere accantonata dalle evidenze scientifiche. Nel nostro ambito, la Medicina Legale, l'interferenza di fattori non coerenti con la verità scientifica della Biologia può, purtroppo, essere più

pervicace e si manifesta con tutta l'arroganza e la prepotenza di chi, poi, dirige, se non nella forma, però in concreto, tutto il Corpo Sanitario.

Dopo questa breve citazione, che ci fa anche comprendere che perfino la Storia del Cinema non suscita alcun interesse in alcuni a cui è piaciuta, e piace ancora, la frase " *Probability of causation* ", che è tanto elegante quanto del tutto inutile in ambito di Medicina Legale Previdenziale, andiamo alla trattazione delle radiazioni ultraviolette solari ed artificiali, non prima di aver ricordato un po' di mitologia intorno al Sole.

Ritengo che questo Capitolo possa interessare in modo particolare le colleghe circa i pericoli che si corrono nel prendere la *" tintarella "* quando il Sole è allo Zenith, o quasi, e nel frequentare, senza le dovute precauzioni, le Sale di Bellezza dove si utilizzano UV abbronzanti. La sorgente naturale di radiazioni ultraviolette è il Sole, stella nel nostro Sistema planetario che è all'origine della vita sulla Terra, le cui radiazioni sono fondamentali per l'esplicarsi della fotosintesi clorofilliana che, formando ossigeno prima dalle alghe marine e poi dalle piante terrestri, ha reso possibile la comparsa della vita: nonché la formazione di aminoacidi, RNA e poi DNA (in un'epoca in cui le forme di vita primordiali sopravvivevano ad irradiazioni ben più intense sulla superficie terrestre che rispetto all'epoca attuale). Infatti se l'enorme irraggiamento di UV ha dato origine alla vita (prima nel mare e poi sulla superficie terrestre), si trattava di forme di vita diverse da quella degli umani. Una situazione di tale massivo irraggiamento da UV non avrebbe reso possibile nell'epoca remota a cui faccio riferimento la vita degli umani.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Quasi tutte le religioni del passato hanno ritenuto, istintivamente, anche prima che fossero studiati i fenomeni celesti e dell'alternarsi delle stagioni, il Sole come una

divinità. Già in epoca neolitica il Sole è stato oggetto di culto come portatore di vita, di luce, di prosperità. Talvolta il Sole è stato anche portatore di morte, come nel caso del crudele dio azteco del Sole, Huitzilopochtli, che, per continuare a risplendere nel cielo e quindi determinare l'alternarsi del giorno e della notte e delle stagioni (cosa fondamentale per l'agricoltura), doveva essere nutrito con sangue umano. Non di rado, il Sole aveva, nell'immaginario delle antiche religioni, anche sembianze femminili come nel caso della dea ittita Arinniti o come nel caso della splendente Sòl della religione norrena. Nella Mesopotamia, Shamas in accadico ed Utu in sumèrico, era, nella mitologia della regione compresa tra i fiumi Tigri ed Eufrate, il dio del sole che, con il dio della luna, Sin (in sumèrico: Naura) ed Istar (in sumèrico Warma), dea Venere, faceva parte di una triade astrale di divinità. Il dio del sole era una divinità popolare in tutta la Mesopotamia. Il suo nome, Shamas in accadico ed Utu in sumèrico, si riferiva al Sole ma anche alla giustizia ed alla predizione, in quanto il Sole vede tutto, compreso il futuro; ed esso risiede insieme alla sua sposa in templi chiamati *" la Casa bianca* ". I nomi delle divinità, comunque, cambiavano con il tempo. In Babilonia comparve, in epoca successiva, il culto della Regina del Cielo (Isthar) e suo figlio, Tamuz, era ritenuto la reincarnazione del Sole. La nascita di questo dio avveniva proprio nel periodo del solstizio d'inverno. Ed in questa veste di " *bambino* " a Babilonia il dio Sole Tamuz prendeva il nome di Yule. Il giorno di Yule veniva festeggiato il 25 dicembre di ogni anno, come nel caso del " *sole invictus* " nell'antica Roma. Per gli antichi Egizi il sole, il dio Ra, era rappresentato con la testa di falco. Il dio Ra navigava a bordo di Mandjet " *la barca del mattino* " e di notte su Mesectet " *la nave reale* ", sulla quale attraversava il Regno dei Morti per ripresentarsi agli uomini all'alba del giorno successivo. Helios, il dio sole degli antichi greci, figlio dei Titani, Teia ed Iperione, per spostarsi nel cielo, utilizzava un carro d'oro, trainato da quattro cavalli alati che sbuffavano fuoco dalle narici. E, nottetempo, navigando su una barchetta d'oro, tornava al punto di

partenza, pronto a ricominciare il giorno successivo. Nel V° secolo a. C. il dio Apollo sostituì questo mito trasportando il sole sul suo carro. Antichi filosofi poterono mettere in dubbio l'esistenza del sole come divinità, però, rischiando la morte, come accadde al filosofo Anassagora, che rischiò la condanna a morte per empietà, per avere scritto che il sole era una enorme pietra infuocata e non un dio che andava a spasso su un carro d'oro. Più tardi, nella Roma antica, l'imperatore Aureliano (270 – 275 d. C.) consacrò il 25 dicembre alla rinascita del dio Sole (sole *invictus*) che aveva importato a Roma dalla città di Emesa (Siria). Con l'affermarsi del Cristianesimo, nel 380 d.C., l'imperatore Teodosio fece del Cristianesimo l'unica religione di Stato. E nel 330 d.C. già Costantino aveva stabilito che il 25 dicembre di ogni anno non si celebrasse la rinascita del Sole bensì la nascita di Gesù Cristo. La tentazione " *pagana* " di venerare il Sole anche da parte dei Cristiani sussistette anche nel Medio Evo e, perfino nei canoni architettonici delle chiese del Medio Evo, rimase molto spesso l'usanza di orientare l'altare ad Oriente. Con il Diciassettesimo Secolo, la scoperta dei cannocchiali condusse gli uomini ad avere una conoscenza sempre più scientifica dei corpi celesti. Per la Massoneria due dei simboli sono il Sole e la Luna**.** Generalmente il sole rappresenta la parte maschile, che porta luce dove domina il buio e illumina l'intelletto. Allo stesso tempo, la luna è espressione della parte femminile e rappresenta l'oscurità e la mutabilità delle forme. Inoltre la luna rappresenta anche la cura materna e si manifesta con il suo movimento crescente e calante, regolatore dei ritmi della natura. Massonicamente, Sole e Luna rappresentano l'alternanza e l'equilibrio di giorno e notte, di bianco e nero, di attività e riposo, e la dialettica degli opposti**.** Il sole ha ispirato anche moltissime canzoni anche ai giorni nostri. L'elenco è molto lungo. Qui si ricordano " *Il sole quando sorge, sorge piano e poi la luce si diffonde tutto intorno a noi* " di Lucio Battisti, " *Raggio di sole* " di Jovanotti, " *Fuori com'è ? Come tu volevi, dietro la serrande il sole* " di Coez ", *Sotto questo sole* " di Baccini e i Ladri di biciclette, " *Nel*

sole " di Albano, per non tralasciare " *O sole mio* ", nella interpretazione di Claudio Villa, che ha fatto tanto sognare le nostre nonne, le nostre mamme. L'alba ed il tramonto del Sole hanno ispirato le opere di moltissimi pittori e poeti.

Ed ora iniziamo a percorrere lo studio dei raggi ultravioletti, fonte di vita e di salute, se utilizzati *cum iuicio* ed, invece, come del resto accade per tante altre cose, fonte di malesseri ed anche di gravi malattie a seguito del loro abuso o uso non razionale.

****

IL SOLE. STRUTTURA MACROSCOPICA. STRUTTURA CHIMICA. PROPRIETA' FISICHE.

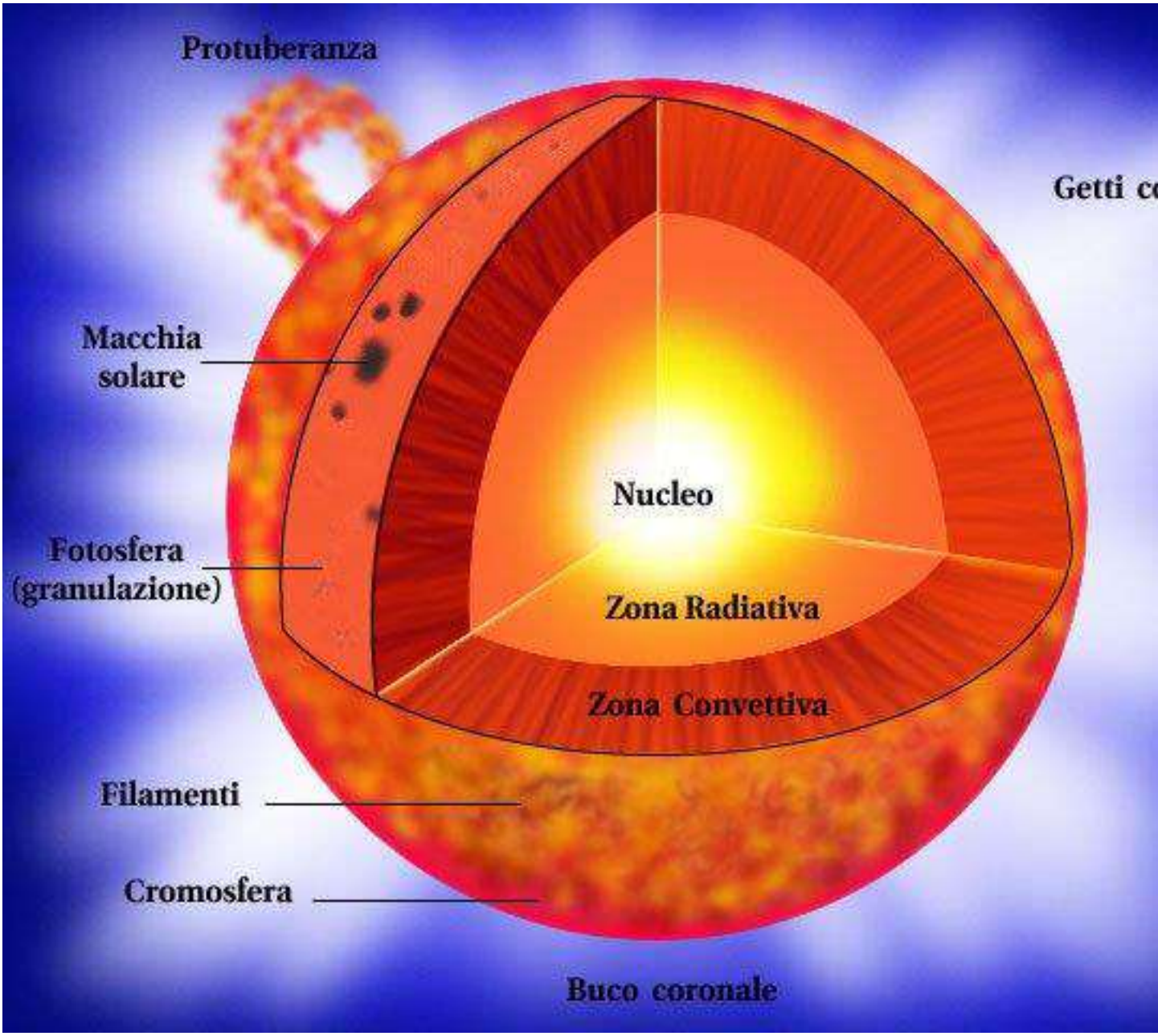
La struttura interna del Sole, come quella delle altre stelle, appare costituita da involucri concentrici. Ogni strato possiede caratteristiche e condizioni fisiche ben precise, che lo differenziano dallo strato successivo. Gli strati del Sole, dal centro verso l'esterno, sono (Figura 1):

- il nucleo
- la zona radiativa
- la tachocline
- la zona convettiva
- la fotosfera, la superficie del Sole
- l'atmosfera: a sua volta suddivisa in cromosfera, zona di transizione, corona.

E quindi:

Nucleo: rappresenta in volume il 10 % della stella, in massa invece oltre il 40 %. Ha dimensioni prossime a 0,2 raggi solari. E' qui che avvengono le reazioni di fusione nucleare, che costituiscono la fonte principale della energia solare. Si ritiene che il nucleo solare abbia una densità superiore a 150.000 Kg / m³ (150 volte maggiore

FIGURA 1 : struttura del Sole



alla densità dell'acqua), una temperatura di 13.600.000 gradi Kelvin (laddove la temperatura della superficie della stella è di 5.777 gradi Kelvin), una pressione di quasi 500 miliardi di atmosfere. Dalla combinazione di simili valori è favorita la fusione nucleare con trasformazione dell'idrogeno in elio. E' solo nel nucleo del Sole che avviene la *fusione nucleare*. Queste reazioni liberano energia sotto forma di radiazione γ (gamma), che, una volta emessa dal nucleo, viene assorbita e riemessa dalla materia degli strati superiori del Sole, contribuendo a mantenere alta la temperatura della stella. Orbene, nell'attraversare gli strati del Sole, progredendo verso l'esterno, la radiazione elettromagnetica (γ) perde energia, assumendo lunghezze di onda sempre maggiori, e quindi passando dalla banda γ alla banda X ed ultravioletta, per poi diffondersi nello spazio come luce visibile. Un altro prodotto delle reazioni nucleari sono i neutrini, particelle che raramente reagiscono con la materia e che, quindi, attraversano liberamente lo spazio.

Zona radiativa: essa si estende da 0,2 fino a 0,7 raggi solari. Assorbe l'energia prodotta dal nucleo e la trasmette per irraggiamento agli strati superiori. Qui la pressione e la temperatura sono ancora abbastanza elevate così da potere permettere il trasferimento dell'energia allo strato solare successivo. Il trasferimento dell'energia verso gli strati esterni avviene quindi, come detto, per irraggiamento.

Tachocline: Si estende a partire da 0,7 raggi solari. Secondo i fisici tale strato solare svolge un ruolo determinante nella genesi del campo magnetico solare.

Zona convettiva: Il suo spessore è di circa 200.000 chilometri. Si trova verso l'esterno del Sole a partire da circa il 70 % del raggio solare. Lo strato è caratterizzato da temperature e densità inferiori a quelle degli strati sottostanti. Di conseguenza, energia e calore non possono essere trasferiti per irraggiamento, ma

attraverso moti convettivi. Quindi, la materia più calda e meno densa viene portata verso la superficie, dove cede parte della propria energia termica. Ed, una volta raf – freddata, la materia risprofonda alla base della zona convettiva, dove riceve nuovamente il calore proveniente dalla sottostante zona radiativa. A differenza che nello strato tachocline, dunque, nella zona convettiva, la materia è costantemente in movimento.

Fotosfera: è lo strato del Sole al di sotto del quale la stella diviene opaca alla luce visibile. Si tratta, dunque, del primo strato visibile, dal quale l'energia proveniente dall'interno del Sole è libera di propagarsi nello spazio. E' sede di fenomeni come le *macchie solari* ed i *brillamenti.* Ha una densità di 10^{23} particelle per metro cubo (equivalente all'1 per cento della densità dell'atmosfera terrestre a livello del mare) mentre il suo spessore varia da alcune decine fino a centinaia di chilometri. Si ricorda che una macchia solare è una regione del Sole che si distingue dall'ambiente circostante per una temperatura minore ed una forte attività magnetica. Anche se, in realtà, le macchie solari sono estremamente luminose, perché hanno una temperatura circa di 4000 gradi Kelvin (corrispondenti a 3726 gradi centigradi), il contrasto per remissività termica rispetto alle regioni circostanti, ancora più luminose grazie ad una temperatura di 6000 gradi Kelvin, le rende visibili come macchie scure. Il brillamento solare, anche definita " *eruzione solare* " o " *stellare* " in astronomia è una violenta eruzione di materia che esplode dalla fotosfera di una stella, sprigionando un'energia equivalente a varie decine di milioni di bombe atomiche. Esso crea delle spettacolari protuberanze solari ed emette fasci di vento solare energetico. In particolare, la radiazione emessa da questi fenomeni che avvengono nel Sole può rappresentare un pericolo per le navi spaziali che si trovano al di fuori della magnetosfera terrestre, ed interferisce con le comunicazioni.

Atmosfera: è costituita dalla *cromosfera*, dalla *zona di transizione* e dalla *corona*, procedendo verso l'esterno. Qui si trova lo strato più freddo del Sole. Si tratta di una fascia chiamata *regione di minima temperatura,* posta 500 chilometri sopra la fotosfera. Quest'area, che ha una temperatura di 4000 gradi Kelvin, è sufficientemente "*fredda* " da consentire l'esistenza di alcune molecole, come il monossido di carbonio e l'acqua. Di questo strato: il sottostrato *cromosfera* è così definito a causa dei suoi brillamenti colorati visibili subito prima e subito dopo le eclissi totali di Sole. Si tratta di un involucro costituito da gas rarefatto che appare di colore rossastro, la cui colorazione è dovuta agli atomi di idrogeno che, alle più basse pressioni della cromosfera emettono radiazioni di tale colore. La temperatura della cromosfera aumenta man mano che si progredisce verso l'esterno fino a raggiungere 100.000 gradi Kelvin. Quindi la *zona di transizione* ha una temperatura di 100.000 gradi Kelvin che tende, gradualmente ad aumentare verso l'esterno della stella (corona). Questo incremento termico causa una transizione del gas elio che qui diventa completamente ionizzato a causa delle elevate temperature. Ed eccoci arrivati alla *corona,* dove la temperatura raggiunge di oltre 1.000.000 (un milione) di gradi Kelvin. Questo sottostrato non ha limite definiti ma si estende nello spazio per decine di milioni di chilometri in modo molto tenue. E' costituita da plasma ad elevatissima temperatura (anche, quindi un milione di gradi Kelvin). Poiché il plasma è molto rarefatto per temperatura non si intende il concetto classico di essa ma si parla di *temperatura cinetica*.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Composizione chimica del Sole: la stella ha ereditato la sua composizione chimica dal mezzo interstellare da cui ha preso origine: l'idrogeno e l'elio che ne costituiscono grande parte e che si sono costituiti grazie alla nucleo-sintesi del Big-Bang. La composizione del nucleo solare è fortemente alterata dai processi di

fusione nucleare che hanno aumentato la percentuale di massa dell'elio (34 %) discapito dell'idrogeno (64 %). Gli elementi pesanti sono presenti soprattutto negli strati più superficiali del Sole. Sono essenzialmente: *litio, berillio, boro*. E' presente anche il *neon.* Si ritiene che vi sia presenza anche di elementi del Gruppo 8 della Tavola Periodica: *ferro, cobalto, manganese*.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Produzione di energia: Con la fusione nucleare, che avviene all'interno del nucleo del Sole, ogni secondo 600.000.000 tonnellate di idrogeno (equivalenti a 3,4 x 10^{38} protoni) vengono convertite in 595.740.000 tonnellate di elio. Dopo queste traformazioni, 4.260.000 tonnellate di idrogeno (pari allo 0,75 %) sembrano essere state perse. In realtà, questa massa mancante si è trasformata direttamente in energia, ossia in radiazione elettromagnetica, secondo l'equazione massa-energia di Albert Einstein: $E = mc^2$ (dove E = energia; m = massa; c = velocità della luce).

Le reazioni di fusione nucleare possono essere così sintetizzate:

$4\,{}^{1}H \;>\; {}^{4}He + 2\,e^{+} + 2\,\nu_{e} + 2\,\gamma$ (26,7 MeV), dove:

e^{+} = positrone

γ = fotone nella frequenza dei raggi gamma

H = isotopo dell'idrogeno

He = isotopo dell'elio.

L'energia rilasciata da queste reazioni è espressa in milioni di elettronvolt, ed è solo una minima parte della energia liberata. La concomitanza di un grande numero di queste reazioni, che avvengono continuamente e senza sosta fino all'esaurimento

dell'idrogeno, genera l'energia necessaria per sostenere il collasso gravitazionale cui la stella sarebbe naturalmente sottoposta. I fotoni, emessi ad alta energia (nelle frequenze dei raggi γ ed X), vengono assorbiti in alcuni millimetri di plasma solare e, quindi, riemessi in direzioni casuali, con energia minore. I fotoni, una volta poi la fotosfera del Sole, vengono emessi principalmente sotto forma di " *luce visibile* ", anche se non mancano emissioni in tutte le lunghezze d'onda delle spettro elettro-magnetico. E quindi, secondo il campo di interesse di questo Quindicesimo Capitolo, i *raggi ultravioletti naturali* e le *radiazioni infrarosse*.

Energia solare e radiazione solare: l'energia solare è la fonte primaria di energia sulla Terra. La quantità di energia luminosa che giunge per ogni unità di tempo su ogni unità di superficie esposta direttamente alla radiazione solare prende il nome di *costante solare* ed il suo valore è approssimativamente di 1370 W / m ^{2}. Se si moltiplica questo valore per la superficie dell'emisfero terrestre esposto al Sole, si ottiene una potenza maggiore di 50 milioni di giga watt (GW). Tuttavia, poiché la luce solare subisce una attenuazione nell'attraversare l'atmosfera terrestre, alla su-perficie del pianeta Terra il valore della densità di potenza scende a circa 1000 W/m^2, raggiunto in condizioni di tempo sereno quando il Sole è allo Zenit (ovvero i suoi raggi sono perpendicolari alla superficie terrestre). Poiché poi, bisogna anche considerare che la Terra è uno sferoide in rotazione, l'insolazione media varia a se – conda dei punti sulla superficie, ed alle latitudini dell'Europa, è di circa 200 W /m^2.

La radiazione solare è alla base della vita sul pianeta Terra. Essa rende possibile la presenza dell'acqua allo stato liquido, indispensabile alla vita, permette la fotosin-tesi clorofilliana da parte dei vegetali che producono l'ossigeno necessario alla maggior parte degli esseri viventi. La radiazione ultravioletta (UV) solare ha una importante funzione antisettica. Essa è responsabile dell'abbronzatura e delle scottature dovute ad una eccessiva esposizione al Sole. Essa induce, poi, la sintesi,

da parte della pelle, delle vitamine del gruppo D, indispensabili per l'osteogenesi e per il metabolismo del calcio. La quantità di raggi ultravioletti che raggiunge la superficie terrestre è notevolmente inferiore a quella registrata alla sommità della atmosfera, poiché le molecole di ozono, che vanno costituire una fascia (detta ozonosfera) nella parte inferiore della stratosfera, schermano e riflettono nello spazio buona parte della radiazione. La quantità di UV varia anche a seconda della latitudine ed è massima all'equatore ed alle regioni tropicali, dove è maggiore l'insolazione. Tale variazione è responsabile di diversi adattamenti biologici, come ad esempio, il colore della pelle delle diverse popolazioni umane diffuse nelle differenti regioni del globo terrestre. I raggi infrarossi, unitamente alla luce visibile ed alla radiazione ultravioletta, sono responsabili del calore diffuso sulla superficie terrestre e sul corpo umano.

****

IL BUCO DI OZONO:

Si tratta di un fenomeno di inquinamento molto importante che ha, come grave conseguenza, la diminuzione e/o la perdita (a seconda della sua entità) dell'azione di filtro esercitata sulle radiazioni ultraviolette provenienti dal sole e quindi la più facile vulnerabilità della cute degli esseri viventi (nella fattispecie parliamo degli umani) alle radiazioni ultraviolette della luce solare. Esso è causato dal rilascio di alcune sostanze inquinanti prodotte dall'uomo, sia per attività industriali che di consumo. Particolari sostante incriminate sono i gas di *clorofluorocarburo (CFC)*, usati nelle bombolette spray, nei gas di refrigerazione dei frigoriferi e dei

condizionatori di aria. Allo stato attuale, il buco di ozono si trova in prevalenza al Polo Sud. E' stato calcolato che si espande del 4 % ogni anno.

L'ozono è una molecola composta da tre atomi di ossigeno (O^3). Esso è di colore bleu e si trova allo stato gassoso nell'atmosfera del pianeta Terra. Si è costituito in milioni di anni a seguito dell'attività naturale delle alghe verdi- azzurre che hanno rilasciato nel corso dei secoli ossigeno durante la loro vita. L'ossigeno molecolare (O^2) si combina con un atomo di ossigeno (O --) dando origine ad una molecola di ozono (O^3) (Figura 2).

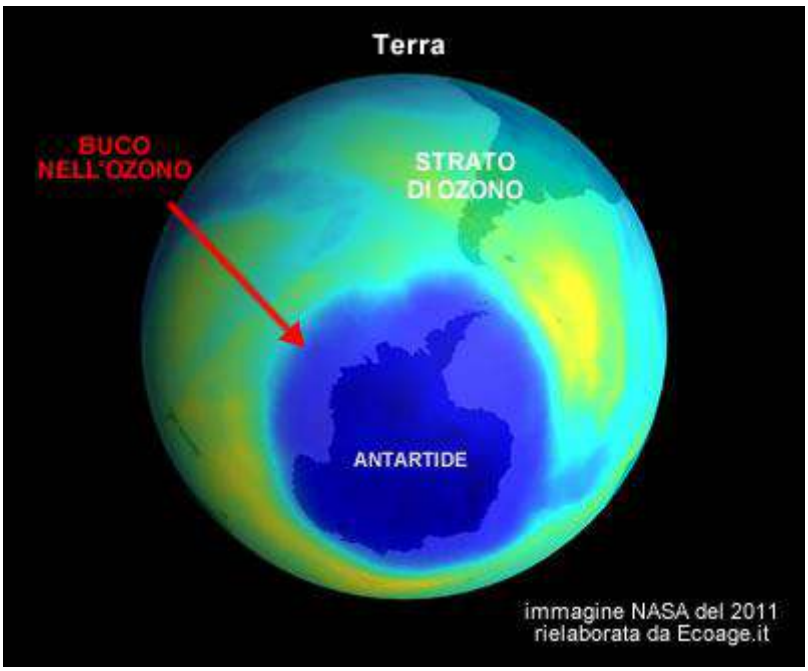


FIGURA 2

Nel corso di numerosi e numerosi secoli le molecole di ozono si sono concentrate nell'alta atmosfera della Terra, costituendo una specie di barriera protettiva che assorbe le radiazioni ultraviolette UV più pericolose. Questo " *tetto* " protettivo si

trova nella stratosfera a circa 20 – 30 chilometri di altezza dalla superficie terrestre. Esso è più sottile all'equatore terrestre e più spesso sopra il Polo Sud ed il Polo Nord. Grazie ad una reazione fotochimica tra le molecole di ossigeno (O^2) ed i raggi del Sole, si forma continuamente nuovo ozono atmosferico che mantiene in costante equilibrio lo spessore dello strato di ozono della stratosfera (Figura 3 e 4).

FIGURA 3

I geologi e gli astrofisici ritengono che il filtro di ozono ha permesso alla vita degli esseri viventi di lasciare l'ambiente marino per conquistare le terre emerse nel corso di milioni e milioni di anni. Infatti appare che, prima della formazione dello strato di ozono, le forme di vita dei lontani e lontani secoli trascorsi si trovassero solamen te nelle acque oceaniche. L'ozonosfera assorbe il 100 % delle radiazioni ultraviolet-te C (U.V.C.) ed il 90 % delle radiazioni ultraviolette B (U.V. B.), che costituiscono le radiazioni U.V. più cariche di energia e più pericolose per la vita. Il filtro di ozono, invece, lascia passare le radiazioni ultraviolette A (U. V. A.) a bassa energia che, al contrario, contribuiscono al buon funzionamento dell'ecosistema terrestre (Figura 5) .

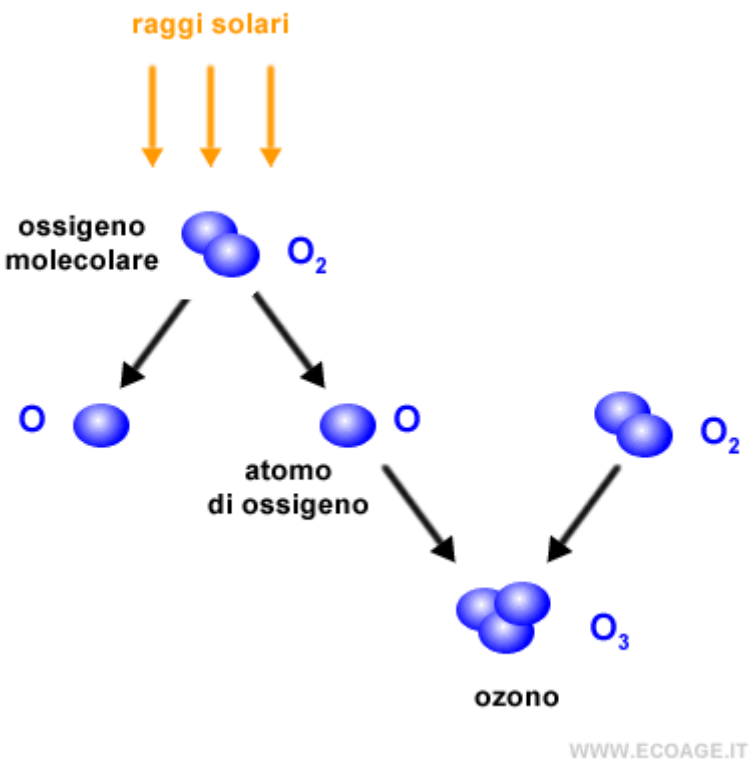

raggi solari
ossigeno
molecolare
O_2
O
O
atomo
di ossigeno
O_2
O_3
ozono
WWW.ECOAGE.IT

FIGURA 4

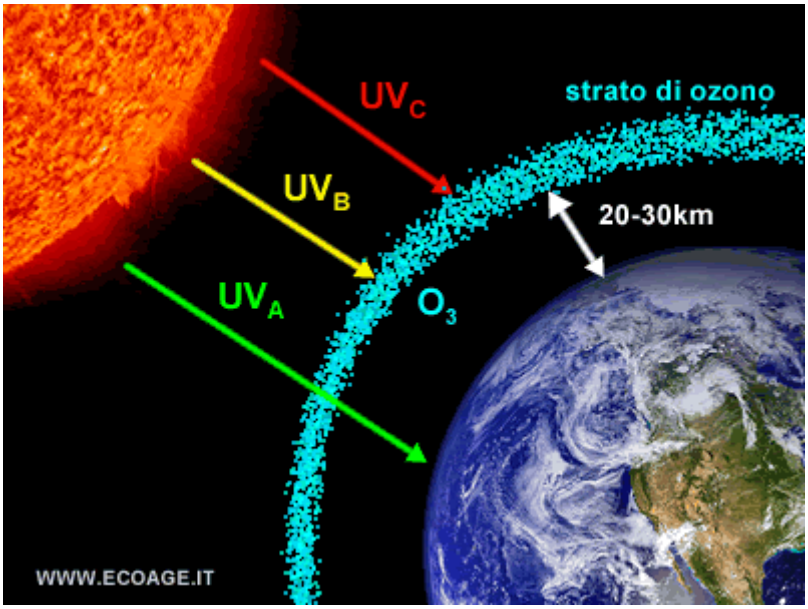


FIGURA 5

Lo spessore dello strato di ozono è cambiato continuamente durante il corso della storia della Terra per cause del tutto naturali. Ma, a partire dalla seconda metà del Ventesimo Secolo, lo strato di ozono si è progressivamente assottigliato anche a cau sa di sostante artificiali prodotte dall'uomo. In modo particolare sono incriminati i gas *clorofluorocarburi (CFC),* utilizzati nelle bombolette spray e negli impianti refri geranti dei frigoriferi e dei condizionatori di aria. Infatti, una molecola di clorofluo rocarburo è composta di un atomo di carbonio (C), di fluoro (F) e tre atomi di clo ro (Cl^3). Negli strati alti dell'atmosfera l'energia dei raggi solari (U.V.) spezza la molecola di CFC, liberando un atomo di cloro (Cl) che si combina con l'ozono (O^3), trasformandolo in una molecola di ossigeno biatomico (O^2) e lascando libero un atomo di ossigeno (O) (Figura 6). E' questo, infatti, il modello secondo cui i gas clorofluorocarburi (CFC) distruggono l'ozono (O^3). Secondo i chimici un solo atomo di cloro rilasciato nella stratosfera può modificare centomila molecole di ozono prima di tornare nel la troposfera. Negli anni '70 ed '80 i gas CFC sono stati vietati da accordi internazionali ed il problema viene continuamente monitorato. Uno degli accordi internazionali più importanti è il *Protocollo di Montreal*, firmato nel 1987 ed entrato in vigore dal 1989.

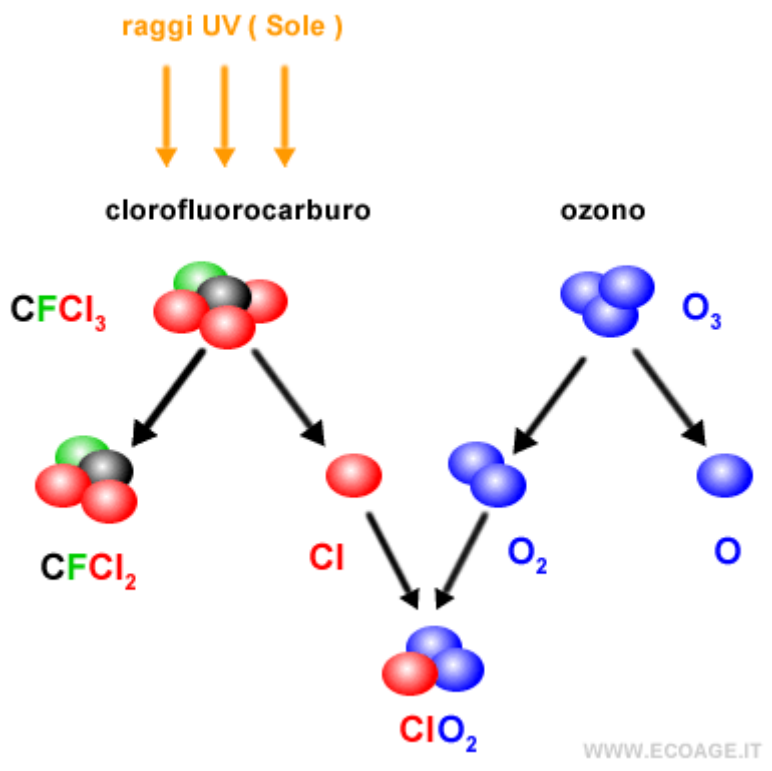

raggi UV (Sole)
clorofluorocarburo
ozono
CFCl3
O3
CFCl2
Cl
O2
O
ClO2
WWW.ECOAGE.IT

FIGURA 6

TABELLA 1

EFFETTI BENEFICI DELLE UVR	EFFETTI NOCIVI DELLE UVR
Attivazione della sintesi di vitamina D	*(Effetti immediati)*
Indsispensabile per l'assorbimento del	*Eritema cutaneo, prurito, bruciore.*
calcio e la sua deposizione nelle ossa.	*(Effetti tardivi)*
- Attività antimicrobica.	*Fotoinvecchiamento.*
-Accelerazione della guarigione delle ferite	*Fotodermatosi.*
- Miglioramento dell'attività cardiocircola-	*Fotocarcinogenesi.*
toria.	*Riduzione dell'attività del sistema*
- Attivazione del sistema neuroendocrino.	*Immunitario.*
- Miglioramento del tono dell'umore.	*Danni degenerativi agli occhi.*
- Miglioramento di malattie della pelle co-	
me psoriasi, vitiligine, dermatite atopica, etc.	

Nella Tabella 1 che precede sono schematizzati gli effetti benefici delle radiazioni ultraviolette UVA e gli effetti deleteri delle radiazioni ultraviolette U.V.B. ed U.V.C. Vi è da aggiungere che anche U.V.A. possono risultare dannose per la salute e sorgenti di gravi patologie.

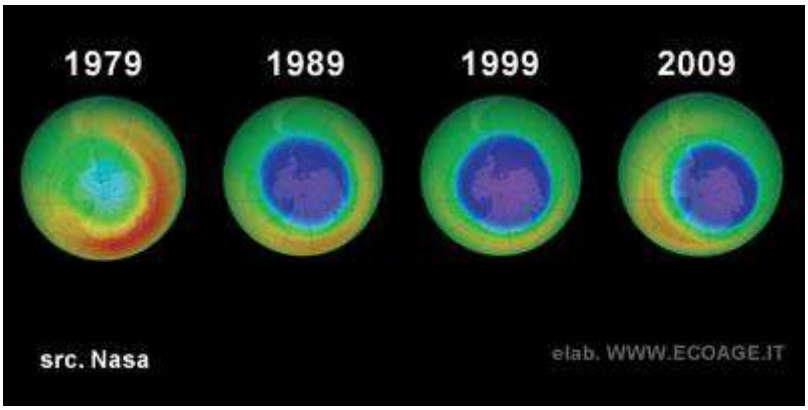


FIGURA 7

La dimensione del buco di ozono varia continuamente (Figura 7). Nel corso degli ultimi anni, lo spessore si è ridotto di meno sul Polo Sud e sembra estendersi di più nelle zone li- mitrofe. Si tratta di un fenomeno molto complesso ed imprevedibile. Però, si sa che nelle zone del Polo Nord e del Polo Sud lo strato di ozono è più spesso. Ma è proprio in queste zone che la quantità di ozono si riduce a velocità maggiore. Ciò accade perché le zone polari sono meno esposte all'irraggiamento del Sole. E, per- tanto, si verificano minori reazioni fotochimiche tra le molecole di ossigeno e le radiazioni solari che costituiscono l'ozono (O^3). Inoltre, il freddo facilita la degradazione dell'ozono. Sopra ai Poli della Terra c'è una minore produzione di ozono, quindi, che non riesce a compensare la distruzione dell'ozono causata da sostanze inquinanti, quali i *clorofluorocarburi CFC),* rilasciate nell'atmosfera dalle attività umane industriali e di consumo (Figura 8).

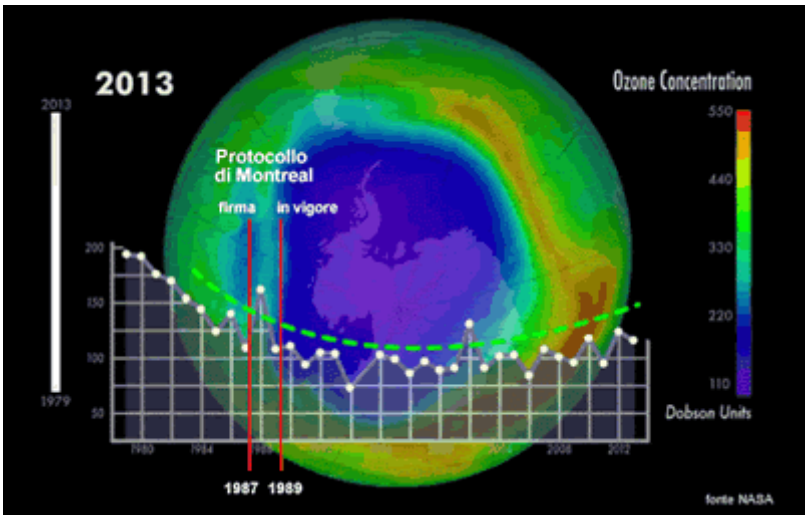


FIGURA 8

Il buco dell'ozono sui cieli dell'Antartide si sta chiudendo. E anche se non è ancora del tutto '*guarito*' – serviranno ancora diversi decenni, se le cose non cambiano – è certamente una buona notizia, dal momento che l'ozono scherma la superficie del

nostro Pianeta dalle radiazioni ultraviolette che arrivano dal Sole e dallo spazio. E si stanno registrando le prime conseguenze del fenomeno: stando a un'équipe di scienziati del Cooperative Institute for Research in Environmental Sciences alla University of Colorado, negli Stati Uniti, e di altri Istituti di Ricerca, infatti, la progressiva chiusura del buco dell'ozono sta cambiando significativamente la circolazione atmosferica, in particolare nell'emisfero australe.
La chiusura del buco nell'ozono si deve alla messa in atto degli accordi siglati a Montreal nel 1987, che ridussero significativamente produzione ed emissione dei famigerati *clorofluorocarburi,* sostanze che, come si è scritto sopra, "*rompono*" le molecole di ozono assottigliando così il nostro *schermo* atmosferico.
Nello studio alquanto di recente pubblicato su *Nature*, Antara Banerjee e colleghi hanno cercato di capire se e come l'inspessimento dello strato di ozono influenzasse i venti atmosferici. Per farlo, sono tornati allo scenario precedente all'anno 2000, quando una '*cintura*' di correnti d'aria, la cosiddetta corrente a getto di media latitudine, si è gradualmente spostata verso il Polo Sud. Nello stesso periodo, un altro flusso tropicale, la *cella di Hadley*, è diventato sempre più forte e spesso.
Gli autori dello studio hanno notato che entrambi i fenomeni si sono arrestati – e poi lentamente invertiti – propri a partire dall'anno 2000: un cambiamento, dicono, che non si può spiegare con fluttuazioni statistiche del clima, ma che è un effetto diretto proprio della chiusura del buco dell'ozono. Queste alterazioni, a loro volta, provocano cambiamenti nella temperatura atmosferica e nella quantità di precipitazioni, e quindi anche nella temperatura e nella salinità degli oceani.
"È come se avessimo svoltato l'angolo", commenta al *New Scientist* Martyn Chipperfield, un esperto della University of Leeds non coinvolto nello studio - "Avevamo già altri segni del fatto che lo strato di ozono stesse lentamente recuperando: questo studio rappresenta il passo successivo, quando si iniziano a vedere gli effetti di questo recupero sul clima".
Ma, attenzione, al Polo Nord si è aperto un nuovo buco di ozono più recentemente.

La questione è piuttosto importante, dal momento che, per comprendere – e contrastare – i cambiamenti climatici in atto, è fondamentale discernere quali di essi dipendono dalle emissioni di anidride carbonica, ancora in aumento, e quali invece sono legati al recupero dello strato di ozono, che si suppone continuerà gradualmente ancora per diversi anni. Relativamente a questo punto, lo studio evidenzia anche che l'ispessimento dello strato di ozono avviene a velocità diverse: gli autori hanno calcolato che alle medie latitudini dell'emisfero boreale si tornerà ai livelli del 1980 entro il 2030; per avere lo stesso effetto alle stesse latitudini dell'emisfero australe bisognerà invece aspettare il 2050. In ultimo si chiuderà anche il buco sull'Antartide, ma non prima del 2060. Sempre che nel frattempo continuiamo a rispettare emissioni inquinanti per l'ozono.

****

LE RADIAZIONI SOLARI VISIBILI, ULTRAVIOLETTE ED INFRAROSSE

Le radiazioni solari in arrivo sul pianeta Terra sono composte dalla sovrapposizione di diverse onde elettromagnetiche, ognuna delle quali ha una sua frequenza ed entità. Esse giungono sulla superficie terrestre con una potenza di circa 1000 W al metro quadro. Soltanto, però, alcune frequenze sono percepibili dall'uomo ad occhio nudo. Alcune sono percepite sotto forma di calore. Altre ancora sono del tutto invisibili ai sensi umani.

Le principali onde elettromagnetiche dello spettro solare sono: radiazioni ultraviolette (U.V.), radiazioni infrarosse (I.R.), radiazioni solari visibili. E così:

1 **)** Le *radiazioni ultraviolette (U.V.R.)* sono le onde elettromagnetiche ad elevata frequenza, corrispondenti alla luce violetta, meglio descritte negli altri paragrafi di questo Capitolo.

2) *Le radiazioni infrarosse (I.R.)* sono onde elettromagnetiche a minore frequenza corrispondenti al colore rosso. La loro lunghezza d'onda coincide con la trasmissisione di calore. La sensazione che proviamo quando prendiamo il sole al

mare è generata dalla percezione umana dei raggi solari infrarossi. Di esse si scriverà più compiutamente nel relativo paragrafo.

3) Le *radiazioni solari visibili* si trovano a metà strada tra le radiazioni ultraviolette (UVR) e le radiazioni infrarosse (I.R.). Sono costituite da fotoni che hanno duplice conformazione (di onde e di particelle). Occupano una parte dello spettro elettro-magnetico intermedio tra le precedenti radiazioni. Ogni banda di lunghezza d'onda corrisponde ad un colore specifico. Le radiazioni solari " *visibili* " sono pertanto quelle che l'occhio umano riesce a percepire.

****

GENERALITA' SULLE RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE.

Al contrario delle radiazioni ionizzanti, quelle ultraviolette (lunghezza d'onda 100-400 nm) depositano energia in molecole selezionate (*cromatofori assorbenti*) che assorbono energia nel range di 3-10 eV. Tale energia non è sufficiente per ionizzare queste molecole, ma è sufficiente per porle in uno stato di eccitazione di breve durata e per farle reagire chimicamente. Nella macromolecola del DNA in soluzione acquosa, l'assorbimento dei fotoni con lunghezza d'onda nel range di 200-300 nm comporta la eccitazione delle basi pirimidiniche (*timina e citosina*) che possono reagire con l'acqua per formare pirimidine idratate o con una pirimidina vicina per dare origine ad un dimero di pirimidine del tipo *ciclobutano* (timina-timina, timina-citosina, citosina-citosina) come pure ad altri legami chimici.

I dimeri formati nell'ambito del DNA sono chimicamente stabili, ma gli idrati di pirimidina sono instabili e possono deidratarsi, portando ad un ristabilimento della pirimidina originale o nel caso della citosina ad un derivato deaminato. Possono

avvenire reazioni di pirimidine eccitate con altre molecole come gli aminoacidi e nelle cellule si è avuta la prova di legami crociati con le proteine del DNA. Il danno più frequentemente riscontrato nei sistemi biologici è costruito dal *dimero pirimidinico di ciclobutano* a causa della sua stabilità chimica.

La misura della dose di UV è basata sulla dose di esposizione espressa con energia incidente per unità d'area.

Originariamente le unità furono erg/nm^2 ma le unità S/ sono espresse come J/m^2.

Un J/m^2 corrisponde a 10 erg/nm^2. Le lesioni iniziali indotte nel materiale biologico dai raggi UV sono molto diverse per tipo e distribuzione nella cellula.

Queste differenze si riflettono in differenti comportamenti cellulari o molecolari da parte delle cellule esposte a queste radiazioni.

Le radiazioni ultraviolette sono contenute nei raggi solari o possono essere provocate da particolari strumenti di illuminazione artificiale o di apparecchiature per la disinfezione, nelle attività lavorative con utilizzo di arco voltaico.

Quando le popolazioni asincrone di cellule di mammifero vengono esposte a radiazioni ultraviolette e viene determinata la loro capacità di formare colonie, si ottiene una curva di sopravvivenza simile a quelle che si ottengono con le radiazioni ionizzanti.

Quando viene determinata la sopravvivenza per popolazioni cellulari sincronizzate, un sostanziale grado di variazione può avvenire durante tutto il ciclo cellulare. Per molte, ma non per tutte le linee cellulari, le cellule in tarda fase S sono le più radioresistenti agli UV e vi è un aumento progressivo da G_2, M, G_1 fino alla fase S precoce. I dimeri di pirimidina possono essere direttamente misurati nelle cellule di mammifero con una varietà di tecniche e alle dosi di interesse biologico, la loro

produzione è lineare con la dose. Ad alte dosi, si stabilisce un equilibrio fra la formazione di dimeri e il recupero del danno che dipende dalla lunghezza d'onda. Nelle cellule i dimeri sembrano formarsi con la stessa frequenza in tutte le fasi del ciclo cellulare.

L'efficacia relativa delle diverse lunghezze d'onda della luce UV nell'inattivare la capacità delle cellule di formare colonie, ha una stretta corrispondenza con lo spettro di assorbimento del DNA. Questo è identico allo spettro di azione per la formazione di dimeri. Comunque, la reazione delle basi eccitate con altre componenti cellulari come le proteine potrebbe anche spiegare gli effetti letali delle radiazioni UV (1-2-3-4).

La conferma della produzione di danni subletali o potenzialmente letali non è altrettanto chiara per gli UV come per le radiazioni ionizzanti. La risposta di una cellula a radiazioni UV frazionata dipende dal passaggio della cellula attraverso la fase di sintesi del DNA fra le frazioni. Le cellule sopravviventi rispondono ad una seconda dose di radiazioni UV come se non fossero già state irradiate da una prima dose, ciò avviene se si lascia loro la possibilità di progredire con la loro fase di sintesi del DNA nell'intervallo fra le singole dosi dell'irradiazione frazionata. Le cellule posseggono meccanismi per rimuovere i dimeri di pirimidina ed il danno viene riparato durante il periodo di sintesi del DNA.

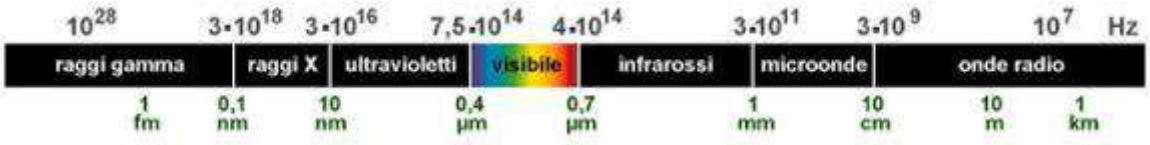
Le radiazioni ultraviolette possono aumentare la frequenza di mutazioni specifiche e di anomalie cromosomiche.

Anche le radiazioni UV (al pari delle radiazioni ionizzanti) causano trasformazioni cellulari. Il danno iniziale al DNA è uno dei maggiori fattori di trasformazione indotto sulle cellule di mammifero. (1-2-3-4).

Approssimativamente il 5 % della radiazione solare è rappresentato dalla radiazioni ultraviolette (UVR), e la radiazione solare è la maggiore fonte di esposizione umana alle UVR. Prima della fine dell'ultimo secolo, il sole era essenzialmente la sola sorgente di UVR, ma, con l'avvento delle fonti artificiali, è accresciuta la evenienza di esposizioni aggiuntive. Vedi Tabelle sinottiche 2 e 3 (a cura di Arpae Emilia Romagna - ultimo aggiornamento 4 agosto 2020 – da me modificato ed integrato)

TABELLA 2 – CARATTERISTICHE DELLE RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE

La radiazione ultravioletta (radiazione UV) è quella porzione dello spettro elettromagnetico di lunghezze d´onda comprese tra 100 e 400 nm (nanometri) o, equivalentemente, tra 0,1 e 0,4 micron. Verso le lunghezze d´onda maggiori, la radiazione UV confina con la luce visibile di lunghezza d´onda più corta, percepita dall´uomo come viola, da cui la denominazione "radiazione ultravioletta".



La radiazione UV è suddivisa in tre bande di differenti lunghezze d´onda chiamate UVA, UVB e UVC. Le esatte lunghezze d´onda in base alle quali vengono definite le tre bande variano a seconda degli specifici ambiti di studio. La suddivisione più utilizzata è però la seguente:

UVA: 400-315 nm

UVB: 315-280 nm

UVC: 280-100 nm

Le sorgenti di radiazione ultravioletta

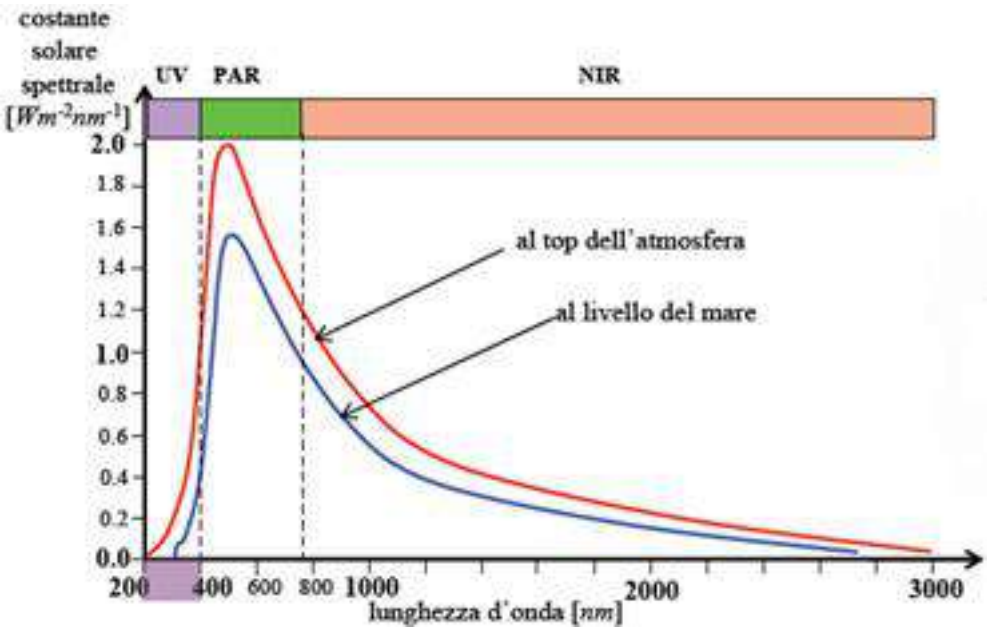
Sorgenti naturali. La sorgente naturale più importante è sicuramente il sole. Come tutti i corpi a temperature elevate, anche il sole

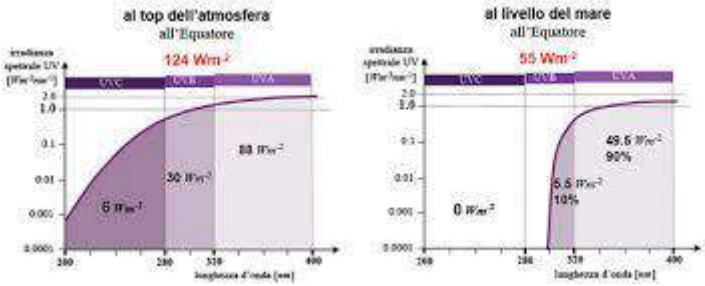
emette una ampio spettro di onde elettromagnetiche che spaziano dall´infrarosso all´ultravioletto. Tale emissione è legata alla trasformazione dell´energia termica prodotta dalle numerose reazioni nucleari e chimiche che avvengono all´interno e sulla superficie della stella, in energia radiante.

L´atmosfera terrestre, tramite processi di assorbimento e diffusione, agisce come un filtro rispetto alle radiazioni provenienti dal sole. In particolare:

- la radiazione UVC (la più dannosa per la vita a causa del suo alto contenuto energetico) viene completamente assorbita dall´ozono e dall´ossigeno degli strati più alti dell´atmosfera;
- la radiazione UVB viene anch´essa in buona parte assobita, ma una non trascurabile percentuale (circa il 15-20%) riesce a raggiungere la superificie terrestre;
- la radiazione UVA riesce in buona parte (circa il 55-60%) a ragiungere a superficie terrestre.

In sintesi, la radiazione UV che raggiunge la superfice terrestre è circa il 9% (circa 120 Wm-2) della radiazione solare al top dell´atmosfera ed è distribuita tra UVA (90%) ed UVB (10%).





I danni da UV

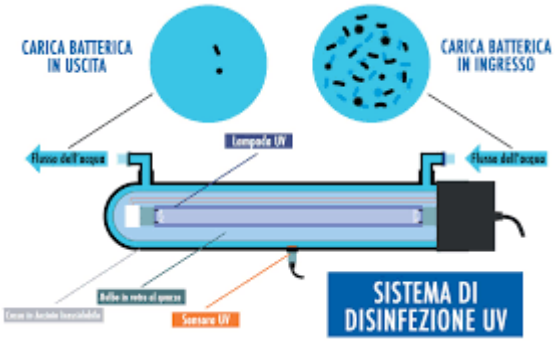
- In generale, la capacità di penetrazione e quindi la "pericolosità" per l'uomo dei raggi UV aumenta al diminuire della lunghezza d'onda e, di conseguenza, all'aumentare della frequenza
- La maggior parte dei raggi UV che raggiungono la superficie terrestre sono UVA e, in piccola parte, UVB, mentre gli UVC sono totalmente assorbiti dall'atmosfera.

Sorgenti artificiali. Le sorgenti artificiali sono di svariati tipi e ambiti di applicazione. Tra le più diffuse, ricordiamo le lampade germicide che sono usate per assicurare la sterilità di utensili e ambienti ospedalieri. Esse sono costituite da tubi di vetro al quarzo riempiti con una miscela gassosa di argon e vapori di mercurio a bassa pressione, attraverso i quali viene indotta una scarica elettrica. A differenza dello spettro solare, lo spettro di emissione di queste lampade è costituito da righe discrete, in corrispondenza alle frequenze di diseccitazione degli atomi di mercurio soggetti alla scarica elettrica. Per le lampade a mercurio la riga principale, che comprende da sola l´80% dell´energia emessa, si trova a 254 nm. Essa è vicinissima alla lunghezza d´onda di massimo assorbimento del DNA, a 260 nm, e questo spiega la particolare efficacia di queste lampade nell´indurre effetti di sterilizzazione.

Un altro utilizzo delle lampade UV, oggi molto comune, è negli istituti di estetica per favorire l´abbronzatura. In questo caso la lampada deve essere opportunamente schermata per eliminare le componenti nocive e permettere la fuoriuscita della sola radiazione UVA che è quella ad effetto abbronzante.

In campo artigianale ed industriale infine è frequente l´uso di saldatrici ad arco elettrico ed anche di alcuni laser che operano a lunghezze d´onda comprese nell´ultravioletto.

Una **lampada germicida** è una particolare lampada che produce luce ultravioletta UV-C. Questa luce ultravioletta a lunghezza d'onda corta agisce sul DNA creando dei dimeri di timina, portando alla morte della cellula. È efficace contro una grandissima quantità di virus, batteri e altri microorganismi.



LE UVB SONO UTILIZZATE IN CAMPO AGROALIMENTARE

PER OTTENERE LA SUPERFRUTTA

LAMPADE ULTRAVIOLETTE PER AMBIENTI A SCOPO GERMICIDA

LAMPADE EMITTENTI UV PER LETTINI SOLARI

Una condanna senza appelli, definitiva. È quella emessa dal Comitato scientifico della Commissione Europea per la Salute, Ambiente e rischi emergenti (SCHEER) che ha concluso che la radiazione ultravioletta, compresa quella emessi dai lettini solari. Il verdetto è senza appelli "un agente cancerogeno".
La notizia ha scioccato i responsabili politici dell'UE a Bruxelles che prendono la questione "molto seriamente". Un portavoce della Commissione europea ha detto EurActiv.com che finora non c'erano evidenze univoche che l'uso di lettini aumentasse il rischio di cancro della pelle e che non vi era dunque alcun limite di sicurezza per l'esposizione alle radiazioni UV da lettini abbronzanti. "La Commissione collaborerà con gli Stati membri al fine di garantire che gli utenti di lettini e lampade solari sono consapevoli dei rischi che corrono quando li utilizzano e possano prendere una decisione responsabile, e valuterà con gli Stati membri, se sono necessari ulteriori passi", ha osservato il funzionario UE.
Gli "UV, tra cui quelli emessi dai lettini, sono cancerogeni completi, in quanto agiscono sia come iniziatore e promotore", ha concluso il parere definitivo. E possono provocare "melanoma cutaneo e carcinoma a cellule squamose a tutte le età e che il rischio di cancro è maggiore quando la prima esposizione avviene in giovane età".

Il ministero della Salute, rilanciando un'allerta Rapex del 10 luglio scorso, ha segnalato la vendita on line di alcune lampade UV che vantano poteri sterilizzanti nei confronti di virus e batteri (compreso il Covid-19), ma non emettono raggi UV-C e risultano, quindi, inefficaci; altre lampade emanano dosi di raggi UV-A, UV-B, UV-C non conformi alle norme europee e, quindi, sono potenzialmente nocive per la salute.

Secondo il rapporto europeo diversi prodotti esaminati non emettono radiazioni UV-C. Di conseguenza, potrebbero non uccidere batteri o virus che, quindi, potrebbero raggiungere l'utente aumentando il rischio di infezione.

Il rapporto evidenzia, anche, rischi per la salute dovuti a dosaggi di raggi UV-A, UV-B, UV-C non conformi alla norma europea UN62471. Questo espone un utente che si trovi nelle immediate vicinanze del prodotto a una dose non sicura di radiazioni UV agli occhi o alla pelle, aumentando il rischio di gravi lesioni o cancro.

Oltre ad essere inefficaci contro il coronavirus e a presentare rischi per la salute, i prodotti segnalati, vantando attività sterilizzante nei confronti di virus e batteri, possono indurre nelle persone che li utilizzano un falso senso di sicurezza, potenzialmente pericoloso.

L'efficacia dei raggi UV-C nella santificazione di alimenti, acqua e aria è contenuta ne rapporto COVID-19 n. 25/2020 – Raccomandazioni ad interim sulla sanificazione di strutture non sanitarie nell'attuale emergenza COVID-19: superfici, ambienti interni e abbigliamento, secondo cui la radiazione UV-C ha la capacità di modificare il DNA o l'RNA dei microorganismi, impedendo loro di riprodursi e, quindi, di essere dannosi.

Non solo. C'è anche notizia di due lavori in attesa di pubblicazione su riviste internazionali, i cui risultati sono al momento visibili in due preprint dell'archivio internazionale Medrxiv, nella sezione speciale dedicata a Covid-19. In particolare, lo studio sperimentale multidisciplinare condotto da un gruppo di ricercatori con diverse competenze dell'Istituto nazionale di astrofisica (Inaf), dell'università Statale di Milano, dell'Istituto nazionale tumori (Int) del capoluogo lombardo e dell'Irccs Fondazione Don Gnocchi, risponde a un tema molto dibattuto, e tanto caro anche a capi di Stato come il presidente Usa Donald Trump.

Secondo gli autori, la luce ultravioletta a lunghezza d'onda corta, o radiazione Uv-C, "quella tipicamente prodotta da lampade a basso costo al mercurio (usate ad esempio negli acquari per mantenere l'acqua igienizzata), ha un'ottima efficacia nel **neutralizzare" il nuovo coronavirus**. La luce Uv-C ha tipicamente una lunghezza d'onda di 254 nanometri, ovvero 254 miliardesimi di metro, ed è noto il suo potere germicida su batteri e virus, una proprietà dovuta alla sua capacità di rompere i legami molecolari di Dna e Rna che costituiscono questi microorganismi. Diversi sistemi basati su luce Uv-C sono già utilizzati per la disinfezione di ambienti e superfici in ospedali e luoghi pubblici.

Che cosa influenza la radiazione ultravioletta sulla terra

La frazione di radiazione ultravioletta che raggiunge la superficie terrestre è influenzata da vari fattori. Tra questi i più importanti sono:

- Copertura nuvolosa. La copertura nuvolosa, se spessa, può bloccare la radiazione UV. Una nuvolosità fine o intervallata permette il passaggio quasi totale della radiazione UV. Se la nuvolosità è costituita da nubi isolate tipiche di condizioni di bel tempo, è possibile che la radiazione UV che raggiunge il suolo in un certo punto sia addirittura maggiore che in condizioni di cielo sereno.

- Ozono. L´ozono assorbe la radiazione UV. Maggiori quindi sono le concentrazioni di ozono, minore è la quantità di radiazione che raggiunge il suolo. Esso è presente sia nella troposfera (strato di atmosfera compreso tra il suolo e 10 km di quota) che nella stratosfera (strato di atmosfera compreso tra 10 e 40 km di quota). I livelli di ozono troposferico possono variare a seconda dell´ora del giorno, da giorno a giorno e da stagione a stagione. Diverso è il discorso per l´ozono stratosferico che è caratterizzato da variazioni molto più lente e in parte legate a mutazioni indotte dall´uomo. Si è infatti ormai certi che la riduzione dello strato di ozono stratosferico osservata negli ultimi decenni sia causata dai composti del fluoro, del cloro e del bromo, gas denominati Clorofluorocarburi (CFC) e Idrofluoruri (HCFC). Tali gas, prodotti ed immessi in atmosfera dall´uomo, sono capaci di distruggere le molecole di ozono anche a distanza di molti anni data la loro stabilità. Il primo effetto della distruzione dello strato di ozono è un aumento della radiazione UVB di origine solare che raggiunge la bassa atmosfera e la superficie terrestre. Grazie ai provvedimenti adottati a livello internazionale il problema della riduzione dello strato di ozono è in via di soluzione.

- Altitudine. La radiazione UV aumenta di circa il 10-12% ogni 1000 m a causa del minore spessore dell´atmosfera.

- Ora del giorno, latitudine e stagione. L´elevazione del sole è la causa comune dell´influenza dell´ora del giorno, della latitudine e della stagione sulla quantità di radiazione UV che raggiunge il suolo. Come per l´altitudine, il diverso assorbimento della radiazione UV è legato al diverso spessore dello strato di atmosfera che i raggi solari si trovano ad attraversare prima di raggiungere il suolo. I valori massimi di radiazione UV si registrano di conseguenza ai tropici, in estate e verso mezzogiorno.

- Caratteristiche della superficie. Per valutare i valori di esposizione dell´uomo alla radiazione UV si deve tener conto, oltre che della radiazione che arriva direttamente dall´atmosfera, anche di eventuali contributi dovuti a fenomeni di riflessione che dipendono dalle caratteristiche della superficie: i prati, il suolo nudo e l´acqua riflettono meno del 10% della radiazione incidente, la sabbia arriva ad un 25%, mentre la neve può arrivare anche all´80%.

TABELLA 3 – RISCHI E BENEFICI DELLE RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE

L´esposizione del corpo umano alla radiazione solare è un evento naturale e si può dire che gli organismi viventi abbiano raggiunto nel corso della loro evoluzione un delicato equilibrio tra effetti benefici e danni biologici prodotti dalla radiazione. Piccole dosi di radiazione UV sono infatti benefiche, mentre una eccessiva esposizione può avere conseguenze indesiderate per la salute. La condizione di esposizione ideale alla radiazione UV non è quindi l´assenza di esposizione bensì una "giusta" dose (vedi figura). Tale "giusta dose" varia in funzione dell´età, del sesso e del tipo di pelle.

Effetti benefici

Gli effetti positivi dell´esposizione a corrette dosi di radiazione UV possono essere ricondotti ai seguenti ambiti:

- Produzione di vitamina D (prevenzione dell´osteoporosi, del diabete tipo 1 delle malattie autoimmuni e di diversi tipi di tumori)
- Produzione serotonina (prevenzione depressione)
- Effetto disinfettante (limitazione proliferazione batteri)
- Terapie patologie dermatologiche (cura di diverse patologie quali psoriasi, vitiligine, dermatite atopica)
- Benessere termico e visivo

Risulta quindi evidente che livelli eccessivamente bassi di esposizione rappresentino un rischio per la salute in relazione ad aspetti di notevole importanza.

Rischi per la salute

Effetti a breve termine Alcuni degli effetti avversi sulla salute umana sono visibili entro poche ore dall´esposizione. L´azione della radiazione UV sull´epidermide porta alla liberazione di sostanze (mediatori) che causano vasodilatazione ed eritema. E´ solo a distanza di alcuni giorni che si ha un aumento della pigmentazione cutanea dovuta alla stimolazione della produzione di melanina da parte dei melanociti; tale reazione è da considerare un meccanismo di difesa della cute nei confronti dell´azione degli UV.

L´eritema solare, cioè l´arrossamento della pelle determinato dall´effetto combinato della dilatazione dei vasi capillari (indotta soprattutto dai raggi infrarossi) e da una reazione infiammatoria protratta, può trasformarsi in ustione. L´ustione è determinata sia dagli UVB sia dagli UVA; benchè per questi ultimi sia necessaria una dose di esposizione 1000 volte superiore a quella degli UVB, dato il predominante contributo degli UVA allo spettro solare al suolo, si ritiene che essi siano responsabili di almeno il 15% della reazione eritematosa. L´abbronzatura, il cui scopo naturale è proteggere la pelle, è più rapida e meno intensa nella sua componente dovuta agli UVA, più duratura nella componente prodotta dagli UVB.

Altri effetti precoci legati all´esposizione alla luce solare sono rappresentati dalla comparsa di intenso bruciore agli occhi accompagnato da lacrimazione e sensazione di fastidio in condizioni di esposizione alla luce (fotofobia) causati da infiammazione della cornea e della congiuntiva.

Effetti a lungo termine Tra gli effetti tardivi devono essere ricordati i fenomeni di invecchiamento accelerato della cute, con perdita di elasticità della stessa e comparsa di macchie. Fenomeni di maggiore importanza sono rappresentati dalla comparsa di tumori cutanei, tra cui in particolare i carcinomi e il melanoma. Anche l´occhio può essere oggetto di effetti a lungo termine: a distanza di tempo, infatti, può manifestarsi la comparsa di malattie tra le quali l´opacizzazione del cristallino (cataratta).

E´ da sottolineare che molte ricerche hanno messo in evidenza come causa della comparsa di tumori della pelle, oltre alla durata dell´esposizione ed alle caratteristiche delle radiazioni assorbite, anche la precocità della stessa e il numero delle cosiddette

"scottature". Particolare attenzione si consiglia pertanto nell´esposizione al sole dei bambini, che risultano particolarmente sensibili alla radiazione solare, non solo rispetto agli effetti a breve termine, ma soprattutto rispetto a quelli a lungo termine.

Legato sia agli effetti a breve termine che a quelli a lungo termine è l´effetto immunodepressivo. C´è infatti una crescente evidenza che sia l´esposizione acuta, sia l´esposizione cronica alla radiazione UV possano indurre un sistematico effetto immunodepressivo. Largamente incomplete sono però le evidenze sul fatto che questo si traduca in un effetto sanitario significativo.

Sebbene tutti gli individui siano da considerarsi a rischio rispetto agli effetti di una eccessiva esposizione alla radiazione UV, una particolare prudenza dovrebbe essere adottata, oltre che dai bambini di cui si è già parlato, anche dalle donne in gravidanza, dalle persone con precedenti in famiglia di tumori cutanei, dalle persone che assumono farmaci fotosensibilizzanti e in generale dalle persone con fototipi bassi.

****

NOTA: Per ulteriori informazioni sulle radiazioni ultraviolette, sulla loro natura fisica e sulle interferenze sulla chimica biologica, per gli usi più frequenti nel campo industriale, medico, biologico, agroalimentare e sullo studio delle particelle negli acceleratori dove si studiano queste entità subatomiche, appare utile la consultazione di due voci dal web su Wikipedia e su Enciclopedia Treccani con parola chiave " *radiazioni ultraviolette* ".

Per chi volesse ulteriormente approfondire sulla natura fisica delle U.V.R., che costituisce un capitolo meraviglioso della fisica e della biofisica, con le applicazioni alla biologia, alla biochimica ed allo studio delle proprietà delle particelle subatomiche, raccomando la lettura dei seguenti testi:

- Radiazioni. Fisica delle particelle – Polvere di stelle. Relatività. Di Angelo Brizi. Edizioni & MyBook.

- Ultraviolet Radiation. Its Properties, Production, Measurement and Applications. Palala Pres. 2015.

****

APPROFONDIMENTI SULLA CLASSIFICAZIONE DELLE RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE.

Come già scritto, l'U.V. può essere suddiviso in differenti bande a seconda dei campi di studio:

- UV vicino o prossimo (380- 200 nm) e UV estremo (280- 10 nm).

Qualora si consideri l'effetto dei raggio UV sulla salute umana, la gamma delle lunghezze d'onda UV è in genere suddivisa in:

- UV-A (400 – 315 nm), UVB (315 – 280 nm) ed UVC (280- 100 nm).

Il Sole emette fotoni in una vasta gamma di frequenze, coprendo quelle della luce ultravioletta in tutte e tre le bande UV-A, UV-B ed UV- C, ma a causa dell'assorbimento da parte dell'ozonosfera circa il 99 % dei raggi ultravioletti che raggiungono la superficie terrestre sono UV-A. Infatti, quasi il 100 % degli UV-C ed il 95 % degli UV-B sono assorbiti dall'atmosfera terrestre. L'intensità di queste radiazioni è espressa con l'indice degli UV, indice universale della radiazione solare UV, riportata anche nelle previsioni metereologiche. Molti uccelli e molti insetti, come le api, possono vedere l'ultravioletto vicino, ed i fiori hanno spesso colorazioni a loro visibili. Le porzioni di radiazione ultravioletta ad alta frequenza sono considerate radiazioni ionizzanti.

Nella Tabella 4 che segue è riportato lo standard ISO sulla determinazione dell'irradiamento solare (ISO – 21348) che descrive i seguenti intervalli:

TABELLA 4

Nome	Abbreviazione	Intervalli dilunghezza d'onda (espressi innanometri)	Energia per fotone (inelettronvolt)	Note / nomi alternativi
Ultravioletto	UV	400 – 100	3,10 – 12,4	
Ultravioletto A	UVA	400 – 315	3,10 – 3,94	Onde lunghe UV, luce nera o luce Wood
Ultravioletto B	UVB	315 – 280	3,94 – 4,43	Onde medie UV

Ultravioletto C	UVC	280 – 100	4,43 – 12,4	Onde corte UV, germicida
Ultravioletto Vicino	NUV	400 – 300	3,10 – 4,13	Intervallo spesso visibile a diverse specie di uccelli, insetti e pesci
Ultravioletto Medio	MUV	300 – 200	4,13 – 6,20	
Ultravioletto Lontano	FUV	200 – 122	6,20 – 10,16	
Riga Lyman-alfa dell'idrogeno	H Lyman-α	122 – 121	10,16 – 10,25	Linee spettrali a 121,6 nm, 10,20 eV. Radiazione ionizzante a lunghezze d'onda più corte
Ultravioletto da vuoto	VUV	200 – 10	6,20 – 124	Fortemente assorbita dall'ossigeno atmosferico, anche se le lunghezze d'onda tra 150—200 nm si propagano attraverso l'azoto
Ultravioletto Estremo	EUV	121 – 10	10,25 – 124	Radiazione completamente

				ionizzata (secondo alcune definizioni); completamente assorbita dall'atmosfera

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

ULTRAVIOLETTO SOLARE

Oggetti molto caldi, a causa dell'emissione di corpo nero, emettono radiazione UV. Il Sole emette radiazione ultravioletta a tutte le lunghezze d'onda, incluso l'ultravioletto da vuoto e persino lunghezze d'onda inferiori a 10 nm (Raggi X). Le stelle particolarmente calde emettono più UV del Sole. La luce solare nell'atmosfera terrestre più esterna è composta per circa il 50% di luce infrarossa, per il 40% di luce visibile e per il 10% di luce ultravioletta, per una intensità totale di circa 1400 W/m^2 nel vuoto.

Le percentuali della luce solare che raggiungono la superficie terrestre diventano: 44% luce visibile, 3% ultravioletto quando il Sole è alla massima altezza nel cielo (zenit) e il rimanente infrarosso. Quindi, l'atmosfera blocca circa il 77% dei raggi UV del sole e quasi totalmente le lunghezze d'onda minori quando il sole raggiunge lo zenit. Della radiazione ultravioletta che raggiunge la superficie terreste, oltre il 95% è rappresentato dagli UVA con lunghezza d'onda maggiore, una piccola parte dagli UVB. Sostanzialmente non ci sono gli UVC. La frazione che rimane degli UVB nella radiazione UV, dopo essere passata attraverso l'atmosfera, dipende dalle condizioni atmosferiche: nuvole dense bloccano efficientemente gli UVB mentre nei cieli parzialmente nuvolosi non tutti gli UVB sono bloccati, ma vengono diffusi in tutte le direzioni dell'atmosfera. Questo effetto è prodotto dallo *Scattering di Rayleigh*, responsabile anche della colorazione blu del cielo.

Le lunghezze d'onda più corte degli UVC, così come la radiazione UV più energetica prodotta dal Sole, sono assorbite dall'ossigeno e generano ozono. Come si è scritto già in un paragrafo che precede, lo strato dell'atmosfera, dove si concentra questa forma allotropica dell'ossigeno, viene detta *ozonosfera.* Il meccanismo di produzione dell'ozono è causato dalla fotolisi mediante UV dell'ossigeno biatomico e la successiva reazione con molecole di ossigeno biatomico (O_2).. L'*ozonosfera* ha una importanza fondamentale in quanto assorbe la maggior parte degli UVB e dei rimanenti UVC non assorbiti dall'ossigeno.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

CHIMICA DELLE RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE

La radiazione UV porta alla degradazione UV dei materiali organici. Per prevenire questo decadimento si utilizzano delle molecole in grado di assorbire parte della radiazione. A loro volta esse possono subire gli effetti negativi degli UV, rendendo necessario verificare periodicamente la loro capacità di assorbire la radiazione.

Nei prodotti cosmetici per la protezione solare ci sono sostanze capaci di assorbire i raggi UVA/UVB quali: *avobenzone eoctyl methoxycinnamate.* Per gli indumenti, il fattore di protezione ultravioletta UPF (dall'inglese: Ultraviolet Protection Factor) rappresenta l'indice di protezione dagli UV, analogo al SPF (Sun Protection Factor) per i filtri solari. Solitamente i tessuti estivi hanno un UPF di circa 6, il che significa che approssimativamente il 20% degli UV riesce ad attraversare il tessuto.

Il vetro comune è in parte trasparente agli UVA, ma è opaco per lunghezze d'onda più corte, mentre il quarzo, in base alla qualità, può essere trasparente persino alle lunghezze d'onda dell'ultravioletto da vuoto. Dal vetro delle finestre passa circa il 90% della luce sopra i 350 nm, ma blocca oltre il 90% della luce sotto i 300 nm. Conservare delle nanoparticelle in contenitori di vetro oscurato evita di far avvenire delle reazioni chimiche che provocano il cambiamento di colore a causa degli UV. A tal proposito, un insieme di filtri di vetro è stato utilizzato per calibrare i colori della fotocamera della *missione 2019 ESA Mars,* per evitare una scarsa qualità delle immagini a causa dell'alto livello di UV presente sulla superficie di Marte.

Il *vetro di Wood* è uno speciale tipo di vetro inventato da Robert Williams Wood e ha una composizione di bario-sodio-silicato che incorpora circa il 9% di ossido di nichel. È un vetro di un colore blu-violetto molto profondo che lo rende opaco a tutta la luce visibile eccetto al rosso e al violetto.

****

NOMENCLATURA ED UNITA' DELLE RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE (UVR)

Per la compilazione della Monografia della IARC n. 100 D del 2012, le indicazioni del la Commission Internationale dell'Eclairage (CIE, Commissione Internazionale sulla Il luminazione) sono molto rilevanti, e sono utilizzate al fine di definire le regioni vici – ne in cui alcune proprietà biologiche di assorbimento e meccanismi biologici di inte- razione possono essere controllate (Commission Internationale de l'Eclairage, 1987) (5).

Le sorgenti delle UVR sono caratterizzate in unità radiometriche. Il termine dose (J/m²) e frequenza di dose (W/m²) sono riferite alla energia ed alla potenza, rispettivamente, associandosi ad un'area di superficie di un oggetto di irradiazione (Jagger, 1985) (6). L'energia radiante liberata ad una data area in un tempo determinato è anche definita come *" fluenza "*, " dose di esposizione " e *" dose "* (vedi IARC, 1992 per dettagli più approfonditi) (7).

Una unità di dose effettiva [dose ponderata in accordo con la sua capacità a causare un particolare effetto biologico] comunemente utilizzata nella fotobiologia cutanea è la *" dose minima da eritema "* (MED). Un MED è stato definito come la più bassa esposizione radiante a UVR che è sufficiente a produrre eritema con rapido margine di 24 ore dopo l'esposizione (Morison, 1983) (8).

Un ulteriore end – point sempre utilizzato nella fotobiologia cutanea è l'appena percettibile arrossamento della cute esposta; la dose di UVR necessaria a produrre que sto " minimo eritema percettibile " è talvolta anche definito come un MED. In non acclimatate, popolazioni dalla pelle bianca, c'è un incavo di curva di 4 range nel MED di esposizione a UVB (Diffey & Farr, 1989) (9).

Quando il termine MED è utilizzato come unità di *" dose di esposizione "*, è scelto usualmente un valore rappresentativo di sensibilità alla luce del sole da parte delle persone di 200 J/m². A partire dal 1997, lo spettro di azione di riferimento per l'eritema della cute degli umani (McKinlay & Diffey, 1987) (10) è pervenuto ad una norma dell'International Standards Organisation (ISO)/CIE, che, attraverso il coinvol gimento con lo spettro di emissione di ciascuna sorgente di UVR, mette in grado di calcolare la sorgente di UVR dell'eritema prodotto. Uno Standard Erythema Dose (SED) è stato proposto come una unità di dose eritemigena effettiva di UVR equi - valente a 100 J /m² (Commission Internationale de l'Eclairage, 1998) (11).

Nonostante le difficoltà di interpretare con accuratezza la magnitudo di tali imprecise unità di misura, come il MED ed il SED, queste hanno il vantaggio al di sopra delle unità radiometriche di essere correlate alle conseguenze biologiche della esposizione.

L'*Index di UV* è uno strumento concepito per la comunicazione della intensità delle UVR diretto al pubblico generale. Esso è stato sviluppato congiuntamente dal la World Health Organisation, dal United Nations Environment Program, dalla International Commission on Non- Ionizing Radiation Protection ed è stato standardizzato dall'ISO / CIE. Esso esprime il potere di causare un eritema da parte della luce solare, come segue:

UV index = 40 tempo / durata di potere efficace a causare eritema in W/m²

L’indice UV per la pelle chiara alla luce solare di mezzogiorno è generalmente in un range di 0 -12 alla superficie della Terra, con valori al di sopra di 11 considerati come estremi.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

METODI DI MISURA DELLE RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE (UVR)

Le UVR possono essere misurate attraverso strumenti rivelatori chimici oppure fisici, sempre in congiunzione con un filtro monocromatico o che seleziona le bande di luce che attraversano lo strumento. I rivelatori fisici includono strumenti radiometrici che rispondono agli effetti del riscaldamento da parte delle radiazioni, e strumenti fotoelettrici in cui i fotoni incidenti sono rilevati da un effetto quantico quale la produzione di elettroni. I rilevatori chimici comprendono emulsioni fotografiche, soluzioni attino-metriche e films di plastica sensibili alle UV (12).

L’irradiazione solare di UV di grandi parti della Terra è correntemente misurata utilizzando rilevatori ad immagini di multifrequenza posti su satelliti metereologici.

Grandezze radiometriche

Le caratteristiche della radiazione W sono descritte mediante un sistema di grandezze fisiche che si riferiscono sia alle proprietà della sorgente sia al campo di radiazione da questa generato (12). Le principali grandezze radiometriche e le relative unità di misura nel Sistema Internazionale (SI) sono di seguito elencate.
Energia radiante : energia totale contenuta in un campo di radiazione o ceduta ad un oggetto da tale campo. Si esprime in Joule.
Flusso radiante : energia radiante rilasciata nell'unità di tempo. Si esprime in Watt (I W=IJ/s).
radianza : flusso radiante incidente sull'unità di superficie considerata. Si esprime in W /m².
Intensità radiante : flusso radiante emesso dalla sorgente nell'unità di angolo solido (espresso in steradianti). Si esprime in W/sr.
Radianza : flusso radiante per unità di angolo solido per unità di area della superficie emesso da una sorgente estesa. Si esprime in Wim2,sr.
Esposizione radiante : energia radiante incidente sull'unità d'area della superficie considerata. Corrisponde al prodotto della irradianza per il tempo di esposizione e si esprime in J/mz.

Le quantità più spesso impiegate nella dosimetria UV, sufficienti a descrivere le caratteristiche del campo di radiazione, sono l'irradianza (E) e l'esposizione radiante (H) legate dalla relazione H=E.t.
Le grandezze cosi definite possono essere riferite a un intervallo di lunghezza d'onda quando la sorgente emette radiazione in una banda spettrale finita. Ad esempio l'irradianza spettrale E, (espressa in W/m2mn) rappresenta l'energia incidente sull'unità d'area esposta alla radiazione nell'unità di tempo, nell'intervallo unitario di lunghezza d'onda ed è una funzione di quest'ultima. L'integrazione nell'in tervallo spettrale di emissione della sorgente dà luogo all'irradianza totale:
$E = \Sigma\lambda \quad E\lambda - d\lambda$

Nella definizione di queste grandezze radiometnche non si fa riferimento alla natura e alle proprietà ottiche dell'oggetto colpito dalla radiazione. Nella valutazione degli effetti biologici si preferisce in genere utilizzare il concetto di esposizione piuttosto che di "dose", che implica una conoscenza dettagliata dell'interazione a livello microscopico con la materia biologica, non sempre disponibile. Tuttavia, sulla base degli spettri d'azione per i principali effetti biologici sull'uomo, è spesso utile definire delle grandezze efficaci che tengano conto della dipendenza dalla lunghezza d'onda dell'entità dell'effetto osservato; assegnando quindi opportuni fattori di peso a diversi intervalli spettrali è possibile definire una irradianza efficace in relazione a una specifica sorgente e a uno specifico effetto biologico:
$E_{eff} = \Sigma\ \lambda - s\ \lambda - d\lambda$

Il parametro s, rappresenta l'efficacia spettrale relativa a una lunghezza d'onda di riferimento per la quale l'effetto biologico presenta la sua massima efficienza (per cui s=I).
L'integrale E sostituito da una sommatoria in cui le grandezze sono definite per valori discreti della lunghezza d'onda. L'irradianza efficace così calcolata è equivalente all'irradianza relativa a una sorgente monocromatica che mette alla lunghezza d'onda per cui s=l. Analogamente si definisce l'esposizione efficace:
$H_{eff} = H_{eff} \cdot t$

In relazione agli effetti dermatologici della radiazione UV viene molto spesso impiegata una unità di esposizione efficace, la "*minima dose eritemale*" (MED), corrispondente all'esposizione minima necessaria a produrre l'eritema a distanza di 24 ore. Tale definizione non è univoca, in quanto essa dipende da molti parametri tra i quali i principali sono la lunghezza d'onda, la sensibilità cutanea individuale e il grado di obiettività nel riconoscimento dell'eritema. Per questi motivi l'esposizione corrispondente a 1 MED può oscillare tra ampi limiti (150-2000 J/m2 a 300 nm);

tuttavia viene generalmente adottato, come valore di riferimento per 1 MED su pelle bianca, un'esposizione di 200 J/m².

Selezione della regione spettrale:
Le sorgenti di radiazione UV hanno generalmente uno spettro di emissione piuttosto largo che spesso comprende la radiazione visibile e si estende fino all'infrarosso. La selezione di determinate bande spettrali è necessaria sia per la conoscenza dell'emissione spettrale della sorgente e l'eventuale determinazione del rischio, sia per lo studio degli spettri d'azione in fotobiologia e in medicina. Esistono vari metodi di selezione la cui scelta è subordinata ad esigenze specifiche.
Il mezzo più semplice è costituito dai filtri, generalmente costruiti con sostanze vetrose.
Nei filtri "*cutoff* " la trasmissione è generalmente molto elevata nella regione visibile dello spettro, mentre diventa trascurabile alle più basse lunghezze d'onda. Nella pratica è impossibile realizzare il filtro ideale con trasmissione a gradino; inoltre non esistono filtri a gradino invertito, che abbiano cioè una trasmissione elevata nella regione UV. Di largo uso sono i filtri "*passabanda*" che trasmettono la radiazione in un determinato intervallo spettrale: questi filtri tuttavia, presentano l'inconveniente di trasmettere in modo sensibile anche la radiazione rossa e infrarossa. Una migliore risoluzione si ottiene con i film interferenziali, costituiti da uno strato di materiale dielettrico tra due depositi metallici semitrasparenti. La trasmissione è ridotta (inferiore al 50% nell'UV), ma la banda selezionata è relativamente stretta (intorno a 10 nm). Un limite è costituito dalle loro piccole dimensioni e dalla forte dipendenza della trasmissione dall'angolo di incidenza della radiazione, ma uno dei più importanti vantaggi è rappresentato dalla grande precisione con cui può essere determinata la trasmissione spettrale. Esistono anche filtri liquidi o gassosi basati sulle specifiche proprietà di assorbimento delle sostanze di cui sono costituiti. Essi hanno il vantaggio di essere particolarmente maneggevoli e di poter assumere forme e dimensioni variabili a seconda della opportunità, tuttavia sono piuttosto grossolani e quindi utilizzabili solo quando è sufficiente eliminare particolari bande o righe dello spettro; inoltre richiedono un ricambio continuo a causa del deterioramento subito dai componenti per effetto dell'assorbimento di radiazione.
Il metodo più sofisticato e di maggior potere risolutivo per la selezione della lun ghezza d'onda viene realizzato mediante l'uso di monocromatori, a prisma o a reti colo. Il primo sfrutta le proprietà della radiazione di essere diffratta ad angoli dipendenti dalla lunghezza d'onda quando attraversa il piano di separazione tra due mezzi di diverso indice di rifrazione: generalmente i prismi impiegati sono di quarzo per la buona trasmissione di questo materiale nella banda UV. Nel monocromatore a reticolo le varie componenti spettrali possono essere separate in quanto i massimi

di intensità delle relative figure di diffrazione si formano ad angoli diversi rispetto alla direzione del fascio di radiazione incidente. Le varie bande di lunghezza d'onda vengono selezionate e analizzate separatamente mediante la rotazione manuale o automatica del rivelatore. Alternativamente, il sistema di rivelazione può analizzare contemporaneamente le varie bande selezionate mediante uno spettrografo. Questo metodo è particolarmente utile nell'analisi di sorgenti la cui emissione varia rapidamente nel tempo, come ad esempio gli archi di saldatura.
La trasmissione spettrale di un monocromatore è una grandezza che dipende da molti parametri tra i quali risulta critica la geometria dei componenti ottici. L'enorme vantaggio nell'uso di un monocromatore è rappresentato dalla possibilità di selezionare con incomparabile potere risolutivo (fino a larghezze di banda dell'ordine di qualche decimo di nm., nelle apparecchiature più sofisticate) zone spettrali che vanno dall'infrarosso fino all'ultravioletto da vuoto ($\lambda <$ 180 nm., limite di assorbimento dell'aria). Per queste caratteristiche di alta risoluzione ed ampio inter vallo spettrale I'uso di un monocromatore è indispensabile nella determinazione accurata di spettri di emissione o nello studio di spettri d'azione che variano bruscamente con la lunghezza d'onda (come ad esempio l'emissione solare e la curva eritemale rispettivamente).
Una delle più forti limitazioni all'uso dei monocromatori, oltre al costo elevato, è costituito dalla rivelazione di radiazione, diffusa all'interno dello strumento, di lunghezza d'onda diversa da quella selezionata. Una migliore purezza spettrale può essere realizzata mediante l'uso aggiuntivo di film per escludere all'ingresso del monocromatore intere bande di lunghezza d'onda, oppure di un doppio monocromatore costituito da due strumenti in serie.

Rivelazione della radiazione UV

La radiazione UV viene rivelata con diversi metodi che possono essere classificati secondo tre categorie: metodi fisici, chimici e biologici.

Dosimetria fisica. - I metodi fisici convertono un segnale ottico in un segnale elettronico.
Essi prevedono l'uso di strumenti che, alternativamente, possono dare una risposta uniforme su un larghissimo spettro, oppure possono essere selettivi nei riguardi della lunghezza d'onda; in quest'ultimo caso la risposta presenta spesso un taglio verso le più alte lunghezze d'onda, proprietà che può sostituire l'impiego di un filtro "*cutoff* ". Le due classi di strumenti hanno caratteristiche complementari. Dei primi, che misurano l'irradianza totale in un determinato intervallo spettrale, fanno parte le termopile, i bolometri e i rivelatori piroelettrici che, nel loro insieme, vengono comunemente definiti radiometri.

Nella termopila viene misurata la forza elettromotrice generata alla giunzione tra due metalli diversi quando questa viene riscaldata dalla radiazione (effetto termo - elettrico); in genere lo strumento è costituito da un insieme di giunzioni alterna tivamente saldate a una lastra metallica annerita esposta alla radiazione. Ponendo sotto vuoto gli elementi sensibili e fornendo lo strumento di una finestra di mate riale opportuno, la termopila permette di rivelare anche radiazione di lunghezza d'onda molto bassa, fino all'estremo UV.
Il bolometro sfrutta la dipendenza dalla temperatura della resistenza di un conduttore; e variazioni di temperatura determinate dall'assorbimento di radiazione sono così rivelate mediante un ponte di Weathstone molto sensibile.
Nei rivelatori piroelettrici viene misurata la velocità di variazione della temperatura di cristalli che posseggono un momento di dipolo permanente. La variazione di temperatura cambia il grado di polarizzazione del cristallo generando una carica superficiale misurata elettronicamente.
I radiometri, la cui risposta è indipendente dalla lunghezza d'onda dall'ultravioletto all'infrarosso, vanno accuratamente calibrati con sorgenti standard sotto fissate condizioni di geometria; il fattore di calibrazione viene generalmente espresso in $W \cdot m^{-2}/V$. Essi sono impiegati per misure assolute che richiedano una elevata precisione e sono quindi classificati come standard di laboratorio. Rispetto ad altri rivelatori fisici, non assoluti, hanno tuttavia vari svantaggi tra i quali la lentezza della risposta (per il raggiungimento dell'equilibrio termico) e la capacità di rivelare qualunque fonte di calore proveniente dall'ambiente circostante. Inoltre sono strumenti particolarmente delicati: questa prerogativa e il costo elevato ne limitano l'uso a misure di laboratorio.
Negli strumenti selettivi riguardo alla lunghezza d'onda la misura della radiazione è essenzialmente basata sull'effetto fotoelettrico. Vengono generalmente utilizzati per la rivelazione dell'UV fotodiodi sottovuoto (fototubi), fotomoltiplicatori, fotodiodi a stato solido (fotodiodi a giunzione), celle fotovoltaiche.
Un fototubo è costituito da un diodo il cui catodo è un film sottile metallico depositato sulla parete del tubo o una lastrina metallica. La finestra del tubo è in generale di quarzo o di altro materiale trasparente all'UV. Gli elettroni generati dalla radiazione al catodo e attratti dall'anodo producono una corrente proporzionale all'intensità della radiazione incidente. La risposta di tutti gli strumenti fotoelettrici è estremamente veloce, dell'ordine di 10' secondi. La sensibilità di un fotodiodo, espressa come corrente per unità di irradianza o come rapporto quantico (numero di fotoelettroni emessi per fotone incidente) può essere aumentata riempiendo il tubo con un gas inerte che produce un'amplificazione della corrente per ionizzazione. Tuttavia ciò va a svantaggio della sensibilità, della velocità di risposta e della riproducibilità della misura.
L'amplificazione della risposta nella misura di bassi flussi di radiazione può essere

ottenuta mediante l'uso di fotomoltiplicatori che sfruttano l'emissione di elettroni secondari a elettrodi intermedi (dinodi) fra catodo e anodo. Si realizza in questo modo un'amplificazione di vari ordini di grandezza. Il principale svantaggio dei fotomoltiplicatori è l'esigenza di una elevata tensione di alimentazione (dell'ordine di 10^3 V) che richiede l'impiego di alimentatori spesso poco maneggevoli e ne limita quindi l'uso come strumenti di routine. La risposta 'spettrale dei fotomoltiplicatori dipende, oltre che dal materiale della finestra, soprattutto dalla composizione del catodo che determina anche la soglia di sensibilità alle lunghezze d'onda più elevate: esiste una larga varietà di fotomoltiplicatori utilizzabili dall'UV lontano al visibile.

Nei fotodiodi a stato solido vengono sfruttate le proprietà dei semiconduttori. La risposta spettrale dipende dal materiale impiegato: il più comune è il silicio che comporta un intervallo di sensibilità dall'UVC (90 nm) fino all'infrarosso (1 100 m). Il limite superiore di lunghezza d'onda è ridotto 4 670 nm con l'uso di fosfuro arseniuro di Gallio e a 520 nm con il fosfuro di Gallio.

Particolarmente versatili come strumenti di routine risultano le celle fotovoltaiche costituite da uno strato di semiconduttori e depositato su acciaio e a sua volta ricoperto di un sottile film trasparente di un altro metallo; la barriera di potenziale che si trova tra metallo e semiconduttore determina, a circuito chiuso, un flusso di corrente direttamente proporzionale all'intensità della radiazione, se la resistenza dello strumento di misura esterno è relativamente bassa. Il principale vantaggio di questo strumento (utilizzato anche come esposimetro fotografico) è costituito dall'assenza di alimentazione esterna, che lo rende particolarmente maneggevole e di facile uso: tuttavia, rispetto ai fototubi, ha una sensibilità molto ridotta e un solo tipo di risposta spettrale che si estende per buona parte dello spettro visibile.

Poiché il massimo della sensibilità spettrale delle fotocelle cade nella regione visibile, esse possono essere utilizzate sfruttando la fluorescenza di sostanze (convertitori di radiazione) che, attivate dalla radiazioni UV, emettono radiazione visibile. Su questo principio si basa un comune rivelatore portatile della radiazione emessa dalla lampada germicida. Utilizzando alcuni filtri addizionali (e generalmente fototubi come rivelatori) è stato realizzato uno strumento che risulta particolarmente utile nella valutazione del rischio connesso con l'esposizione al sole o a sorgenti artificiali; infatti l'effetto combinato dello spettro di trasmissione dei filtri e dello spettro di eccitazione della sostanza fluorescente (tungstato di magnesio) rende la risposta spettrale complessiva dello strumento simile alla curva eritemale (13). Questo radiometro (Robertson-Berger) viene generalmente calibrato in unità di MED mediante un sistema di integrazione temporale, così da dare direttamente una misura dell'esposizione efficace. La risposta dello strumento è relativamente stabile sia in relazione al tempo che a variazioni di temperatura; queste prerogative, insieme con il basso costo e le modeste esigenze

di manutenzione, lo hanno reso lo strumento ideale nel monitoraggio della radiazione UV ambientale soprattutto in relazione al controllo della riduzione dell'ozono stratosferico (14).
La radiazione UV può essere rivelata anche mediante dosimetri a termoluminescenza, comunemente impiegati nella misura dei raggi X o y (Okuno e Watanabe, 1972) (15) ; tuttavia il loro impiego non ha trovato larga applicazione nella dosimetria UV.

Dosimetria chimica. - I metodi chimici di rivelazione (attinometria) si basano sul - l'esatta conoscenza dell'efficienza quantica di una determinata reazione chimica indotta dalla radiazione su un composto solido, liquido o gassoso, come ad esempio la fotolisi nell'acetone e reazioni di ossido-riduzione nel ferriossato di potassio. L'entità della reazione viene in genere misurata per titolazione o per via s a spettrofotometrica. Questi metodi, che prevedono comunque una calibrazione con un rivelatore assoluto, presentano diversi svantaggi, tra i quali la dipendenza della misura dalla temperatura e dalla presenza di impurezze che portano a scarsa accuratezza e riproducibilità. Per questo motivo, nonostante studi relativamente recenti sulla possibilità di impiegare I'attinometria chimica nel monitoraggio dell'UVR solare (16), essa è oggi largamete superata da tecniche più precise e sensibili.
Particolarmente versatili per la dosimetria personale risultano tuttavia i film di polisulfone, le cui caratteristiche di assorbimento variano per effetto dell'irraggiamento UV (14 - 17). In particolare, la differenza di densità ottica letta a 330 nm dà una misura integrata dell'esposizione del film che risulta sensibile nella banda UVB dove la maggior parte degli effetti biologici hanno la massima efficienza. La calibrazione dei film può essere realizzata mediante una misura dell'irradianza efficace con un sistema spettroradiometrico (attribuendo opportuni fattori di peso alle varie lunghezze d'onda) oppure con radiometri a larga banda la cui risposta si sovrappone con buona approssimazione allo spettro d'azione per un particolare effetto (ad esempio la curva eritemale). La calibrazione può essere effettuata utilizzando come sorgenti sia la radiazione solare sia quella emessa da sorgenti artificiali; adottando fattori di peso specifici per l'effetto studiato, il dosimetro fornisce direttamente la dose biologicamente pesata (18).
I film, di dimensioni relativamente ridotte (superficie dell'ordine di 1.5 cm" spessore di circa 40 mm.) si prestano a una dosimetria personale relativa anche a siti multipli (come ad esempio diverse zone del corpo umano) che non possono essere analizzati con apparecchiature più compiesse ed ingombranti. Essi tuttavia, come anche i dosimetri a resina C-39 utilizzati in modo analogo, non sono adatti alla misura dell'esposizione efficace nella banda UVA data la loro sensibilità trascurabile in questo intervallo.

L'impiego contemporaneo di 4 dosimetri chimici diversi (polisulfone, acido nalidissico, 8-metossipsoralene e fenotiazina) è stato proposto sia per una più accurata valutazione dell'esposizione efficace anche relazione alla banda UVA (19), sia per la determinazione dello spettro solare (20).

Dosimetria biologica. - La dosimetria biologica, usata in passato quasi esclusiva – mente in ricerche di fotobiologia, si basa sulla riproducibilità delle curve di sopravvivenza di alcuni ceppi vidi inattivati dalla radiazione UV. In particolare i virus batteriofagi T, T, e T, presentano una risposta di inattivazione esponenziale riproducibile e una sensibilità adeguata alla misura dell'esposizione B solare. Il vantaggio di questa tecnica nella ricerca biologica sta nella possibilità di mescolare il campione biologico che funge da dosimetro al campione studiato, realizzando quindi identiche condizioni di irraggiamento.
In dosimetria biologica sono state utilizzate anche spore di bacillus subtilis disidratate e depositate su un supporto di materiale plastico. La capacità di sintetizzare proteine dopo I'irraggiarnento e adeguato trattamnto t. una misura dell'esposiziosizione. Le spore sono molto stabili nel tempo, in un ampio intervallo di temperatura e umidità, per cui questa tecnica, recentemente riconsiderata, risulta particolarmente adatta al monitoraggio ambientale (21 -22). In particolare è stata impiegata per la misura delle conseguenze biologiche dovute a variazioni dello strato di ozono (23 – 24).
Un'altra tecnica di analisi biologica sfrutta I'inibizione della sintesi del DNA nell'amplificazione per PCR i Polymerase Chain Reaction di frammenti contenenti danni indotti dall'esposizione W (25). Questo metodo, di bassa sensibilità, risulta adatto ad un monitoraggio a lungo termine.

Calibrazione e errori di misura

I radiometri e gli spettroradiometri devono essere calibrali mediante sorgenti standard di nota irradianza o irradiazione rispettivamente. In genere la calibrazione viene effettuata mediante standard secondari, alla loro volta calibrati con sorgenti primarie disponibili presso istituzioni di carattere nazionale.

Nell'intervallo spettrale compreso tra 1250 nm. e 2500 nm. vengono generalmente utilizzate come standard lampade a a tungsteno il cui spettro di emissione nell'intervallo U V corrisponde con buona approssimazione, quando il filamento è portato, alla incandescenza, a quello del corpo a 3000 K. Sorgenti più efficienti per la calibrazione a più basse lunghezze d'onda sono le lampade a deuterio che sono

utilizzabili nell'intervallo 180-400 nm e presentano simo di emissione a circa 200 nell'intervallo spettrale
Una corretta calibrazione è di importanza fondamentale in dosimetria. Spesso, tuttavia, soprattutto nelle misure di routine nelle misure può portare a errori considerevoli. Ciò è dovuto a d i tutto, data la sempre più estesa diffusione delle sorgenti di radiazione mpi, ci si trova spesso di fronte ad una scarsa familiarità dell'operatore e le metodologie usate in dosimetria.
Inoltre, la risposta di un sistema un gran numero di fattori relativi alla radiazione da misurare, come geometrici, lunghezza d'onda, polarizzazione, diffusione, questi parametri sono in genere diversi per la radiazione, per cui esiste un largo margine per gli errori sistematici.

****

NOTA: Nel seguito della trattazione, dopo avere passato in rassegna monografie, libri e pubblicazioni scientifiche sul rapporto che intercorre tra esposizione a radiazioni ultraviolette naturali solari ed artificiali, si è ritenuto, pur citando nella stesura del presente manoscritto diverse altre autorevoli pubblicazioni e fonti scientifiche, dare ampio risalto alla IARC (International Agency for Research on Cancer), ed in particolare alla Monografia Volume 100 D del 2012, sia perché utile allo scopo del presente Quindicesimo Capitolo del presente Volume on line, sia perché questa mi è apparsa la pubblicazione che, anche se risalente ad otto anni or sono, conserva tutta la sua attualità e rende giustizia, oltre che ai criteri di epidemiologia sull'umano, anche al criterio meccanicistico di cancerogenicità ed alla validità della sperimentazione sugli animali di laboratorio circa la finalità della individuazione della cancerogenicità di un agente, chimico, biologico o fisico, come è il caso delle radiazioni ultraviolette naturali solari ed artificiali. Per il contenuto e le considerazioni redatte nella Monografia 100 D del 2012, Lorenzo Tomatis, lo scienziato oncologo di nazionalità italiana che, dal 1982 al 1993 è stato Direttore di questa prestigiosa Agenzia Internazionale, sarebbe fiero in considerazione del fatto che vengono seguite alcune sue raccomandazioni nella valutazione della cancerogenicità di un agente chimico, fisico e biologico. Lorenzo Tomatis, infatti, dopo la scadenza del suo mandato, entrò in rotta di collisione con la successiva dirigenza della IARC, dove, anche in considerazione che veniva data eccessiva importanza a consulenti provenienti dal mondo dell'industria, vennero operate valutazioni non precisamente a suo giudizio obiettive, cioè benevole nei confronti dell'Industria, nel non individuare la pericolosità oncogena di alcuni agenti,

valutazioni che hanno anche inciso in modo determinante sull'andamento di alcune cause di interesse civile assicurativo e previdenziale ed anche in processi penali.

Ebbene, in epoca ancora successiva, invece, la IARC, approfondendo l'esame di studi meccanicistici sugli effetti degli agenti cancerogeni mediante studi di carattere meccanicistico e di struttura / attività cancerogena per gli agenti chimici e per tutti (chimici, fisici, biologici) sui dati provenienti dagli studi anche sperimentali su cellule umane coltivate in vitro, su cellule animali in vivo ed in vitro e sulla sperimentazione animale, ha operato una classificazione dei diversi agenti più vicina al " *criterio di precauzione* ", laddove questo criterio è più consono a politiche di seria prevenzione. Una considerazione che mi appare lapalissiana. Se intendiamo fare seria prevenzione utile a difendere i lavoratori ed i cittadini da malattie (*nella fattispecie neoplasie*) non possiamo attendere i risultati di studi epidemiologici, molto costosi e lunghi prima che ne possano provenire risultati, spesso poi contraddittori tra i diversi studi per errori di composizione delle coorti (studi di coorte) di casi (studi caso- controllo), per interferenze di fattori di confondimento e di bias (tra cui " *effetto lavoratore sano* "). Ho già scritto in altra parte (e sono strafelice che una molto autorevole Istituzione Internazionale mi ha ovviamente – e non poteva non esserlo - preceduto) che, ai fini di una serena ed oggettiva valutazione anche di carattere medico legale degli effetti cancerogeni di un agente, occorre anche fare riferimento agli studi meccanicistici e sperimentali sulle cellule, sulle cellule umane in vitro, sulle cellule animali in vivo ed in vitro, sugli animali da esperimento. Ed ho già scritto in altri Capitoli che, trasponendo questo concetto in ambito assicurativo previdenziale, data la molteplicità di concause che concorrono al *fenomeno cancro* non è possibile raggiungere la certezza. Se, con norme di seria prevenzione, possiamo ridurre la numerosità dei tumori ambientali, da cause diverse, da cause professionali, riducendo o abolendo la emissione di agenti cancerogeni oppure loro prodotti derivati, appare anche chiaro che, comunque, il rischio zero in ogni attività umana non esiste. Ed è per questo motivo che l'assicurazione previdenziale prevede l'indennizzo dei tumori professionali (ed altrimenti non sarebbe necessario avere una legislazione al riguardo), dove – concetto ben diverso dalla " *monetizzazione del rischio* " (che vorrebbe essere non prevenzione seria → indennizzo in denaro), il rischio " *sfuggito* " alla prevenzione (o per responsabilità del datore di lavoro oppure del preposto per violazioni di norme e tecniche di prevenzione oppure per fatto accidentale non voluto né previsto), con rispetto delle norme di prevenzione → egualmente sviluppo di tumore → indennizzo dell'Istituto Previdenziale. Appare anche chiaro, cosa su cui ho molto insistito e che sarà ribadito nell'ultima parte di questo Quindicesimo Capitolo a proposito del paragrafo che tratta il nesso causale dei tumori da radiazioni ultraviolette e da radiazioni infrarosse, che i Valori Limite anche previsti per agenti oncogeni vanno

assolutamente rispettati in ambito seria prevenzione, ma che il rispetto dei Valori Limite non esclude che si possano verificare patologie, sia a causa della ipersensibilità individuale (*sono concetti dell'ACGIH*), sia per il concorrere di altri fattori oncogeni, anche estranei alla attività lavorativa, laddove, ciò è lapalissiano, esiste esposizione lavorativa ad agenti oncogeni e laddove è ormai acclarato che l' Oncogenesi è un meccanismo tipico di una malattia complessa, dove più concause concorrono alla sua insorgenza.

Il pensiero di Lorenzo Tomatis è bene sintetizzato in queste parole a cura di ARPAM (Ancona 2008) " Scritti in memoria di Lorenzo Tomatis: " *Omissis.La certezza assoluta che un agente, o fattore particolare, o un'esposizione complessa siano la causa di una malattia cronico - degenerativa è estremamente difficile se non impossibile da ottenere, e quindi nella pratica una ragionevole certezza dell'esistenza di una relazione causale viene generalmente accettata come equivalente a una probabilità di causalità. Prendendo ad esempio il caso dei tumori, il concetto di causa unica, necessaria e sufficiente, che risale al postulato di Henle-Koch, è stato sostituito dal concetto di pluralità delle cause o multifattorialità, ma all'atto pratico gli agenti, o esposizioni complesse ufficialmente accettati come cancerogeni umani, vengono comunemente interpretati come cause sufficienti. Essi sono in realtà componenti di cause sufficienti o parti di complessi causali, ognuna delle quali può essere necessaria, nessuna però di per sè sufficiente, dato che non implicano l'inevitabile manifestazione dell' effetto, ma una sua aumentata probabilità. Dei due approcci per l'identificazione degli agenti che aumentano la probabilità di ammalare di un tumore, quello epidemiologico dovrebbe fornire l'evidenza non solo che un fattore o agente è cancerogeno, ma anche rendere possibile una valutazione quantitativa del rischio relativo. L'approccio sperimentale tradizionale dei saggi a lungo termine ha lo scopo di fornire un'evidenza di quanto potrebbe verificarsi nell'uomo e/o idealmente di predirlo, una prima finalità quindi eminentemente qualitativa, e inoltre quello di contribuire a fornire elementi utili alla comprensione dei meccanismi coinvolti. Le vicende dell'identificazione dei cancerogeni si intrecciano indissolubilmente con quelle della prevenzione primaria che, come tutti sanno, per un lungo periodo è stata orientata, o almeno avrebbe dovuto esserlo, sui rischi occupazionali.*

Questo intreccio ha radici antiche, ma per convenzione lo si fa iniziare con gli esperimenti del 1915 i cui risultati dimostrarono la cancerogenicità della fuliggine dei camini sulla pelle dei conigli, e che vennero accolti come la dimostrazione incontrovertibile che le osservazioni fatte da Percival Pott un secolo e mezzo prima sugli spazzacamini erano corrette. Da allora l'altalena fra dati sperimentali e dati epidemiologici non è mai cessata: se c'erano gli uni mancavano gli altri e, a seconda dei casi, quelli che mancavano erano puntualmente i più importanti; è sufficiente ricordare, fra i tanti, il caso delle amine aromatiche e del BCME . A questa altalena si è venuta ad aggiungere, in tempi più recenti e con il progredire delle conoscenze della cancerogenesi, la possibilità di accedere alla comprensione di alcuni dei meccanismi sottesi alla trasfor-azione maligna, fornendo in tal modo elementi che rafforzino la plausibilità biologica di un'associazione fra un'esposizione e un aumento di rischio di tumori. Confrontati con una valutazione incerta sia dell'entità che della stessa esistenza di un rischio, è quasi inevitabile insistere sulla ricerca dei meccanismi nella speranza che possano fornire qualche indizio utile o chiarimento. Capita talora che ci si addentri talmente nello studio dei meccanismi da dimenticare che il fine primo della ricerca era quello di chiarire non tanto e non soltanto la patogenesi della malattia, ma anche la sua etiologia. Anche se si conoscono molti importanti dettagli dei vari stadi ed eventi che si succedono nel processo di cancerogenesi, si è però tuttora lontani dal conoscere compiutamente la storia naturale dei tumori. In ogni caso sia l'altalena di cui sopra che il ricorso alla plausibilità biologica attraverso lo studio dei meccanismi ha avuto spesso la conseguenza negativa di ritardare o di impedire delle misure di prevenzione. Prendiamo ad esempio il caso dei campi elettromagnetici (CEM : in inglese electromagnetic fields: EMF). Mentre da un lato si invoca la necessità di scoprire possibili meccanismi a tutt'oggi ignoti, dall'altro si dichiara autoritativamente che le radiazioni

emesse dai CEM hanno un'energia insufficiente per danneggiare direttamente il DNA e sono quindi incapaci d'avere un'azione iniziante dei tumori. Ammesso e non concesso che ciò sia vero, non appare però rassicurante che questo sia preso di per sè come dimostrazione che i CEM non costituiscano un rischio per la salute. Restando in campo oncologico, è noto che, nella sequenza di eventi che portano alla trasformazione maligna, possono entrare in campo meccanismi diversi dall'interazione diretta con il DNA e che, essendo la cancerogenesi un processo a più stadi e per lo più multifattoriale, molti e diversi possono essere gli agenti o i fattori di rischio che intervengono nel processo. Una forte limitazione dell'approccio sperimentale allo studio della possibile cancerogenicità dei CEM viene dal fatto che gran parte dei saggi sperimentali sono stati concepiti ed eseguiti seguendo gli stessi criteri adottati per lo studio dei cancerogeni che possiamo chiamare tradizionali, mentre non è molto logico, per esempio, investigare i CEM come se si trattasse di un composto chimico. Se si accetta che le radiazioni dei CEM non sono in grado di alterare direttamente il DNA nucleare, diviene necessario orientarsi verso meccanismi diversi per spiegare le osservazioni epidemiologiche di un aumentato rischio di tumore. Si devono quindi immaginare e progettare approcci sperimentali che mettano in evidenza o escludano meccanismi alternativi che possono sfociare in una modificazione del rischio di cancro. È quanto meno lecito supporre che se l'esposizione a CEM fosse realmente associata a un aumento del rischio di tumore, ciò si attuerebbe attraverso meccanismi indiretti. I tentativi non sono mancati e alcuni indizi si sono accumulati; per esempio sono state registrate alterazioni delle cellule mononucleari periferiche, la possibile induzione di aberrazioni cromosomiche o di qualche segno indiretto di un effetto genotossico (che sarebbe però in contrasto con la generale convinzione che i CEM non danneggino il DNA), un'alterazione della permeabilità della barriera ematoencefalica, che però sembra essere associata all'esposizione ad alte e non a basse frequenze e soprattutto a un' ipertermia. Sul versante epidemiologico è stata dibattuta a lungo soprattutto l'associazione con un rischio aumentato di leucemia infantile. Al presente sembra infine che venga accettata, sia dall'Istituto Superiore di Sanità che dall'IARC di Lione, l'esistenza di un RR di 2.0 per esposizioni postnatali a livelli superiori a 0,4uT. . La prudenza epidemiologica suggerisce che un tale rischio relativo non può essere attribuito al caso, ma potrebbe almeno in parte essere dovuto a un bias. Il cauto giudizio si completa con la considerazione che, in assenza di un meccanismo che lo giustifichi e in assenza di una riproducibilità sperimentale, il rischio relativo è di difficile interpretazione. Dulcis in fundo, non poteva mancare la raccomandazione di progettare nuovi studi volti a saggiare ipotesi specifiche che potrebbero portare qualche chiarimento. Oltre al rischio di leucemia infantile, i dati epidemiologici indicano anche la possibile associazione fra leucemia ed esposizione occupazionale a CEM. Anche qui però viene sottolineato che fattori di confondimento potrebbero esserne la spiegazione. Per quanto riguarda tumori in altre sedi, in particolare il tumore mammario e i tumori del SNC, i dati sono considerati troppo vaghi e contradditori perché se ne possa trarre una conclusione. Viene solo accennata, e in pratica scartata, l'ipotesi proposta da alcuni studi di un aumentato rischio di cancro a seguito di un'espo sizione prenatale o preconcezionale. Nel 1998 il NIEHS pubblicava un dettagliato rapporto, commissionato dal Congresso, sui possibili rischi derivanti dall'esposizione a campi elettromagnetici. Il rapporto terminava classificando i CEM di bassa frequenza come possibilmente cancerogeni, adottando la classificazione dell'IARC di 2B, e cioè "The agent or mixture is possibly carcinogenic to humans". Quella designata come 2B è un'area di parcheggio piuttosto ampia, dato che vi sostano in attesa 235 fra composti o miscele chimiche o esposizioni complesse, fra cui pesticidi come il DDT e il Chlordane, cloroformio e tetracloruro di carbonio, la lana di vetro, la benzina, l'acido caffeico tanto caro a Bruce Ames, il diclorometano, ecc.. Vi si accede quando esiste una "evidenza limitata di cancerogenicità nell'uomo e un'evidenza meno che sufficiente negli animali da esperimento", oppure una" evidenza inadeguata di cancerogenicità nell'uomo e evidenza suffi ciente di cancerogenicità negli animali". Un composto o miscela o esposizione complessa può però essere ammesso in questa categoria, malgrado un' evidenza inadeguata di cancerogenicità nell'uomo e un'eviden a non più che limitata negli animali, sulla base di altri dati di rilievo, come per esempio la mutagenicità o la somiglianza in certi meccanismi d'azione con cancerogeni accertati. Pur essendo raggruppati nella stessa categoria, la quantità e la qualità dei dati che riguardano questi composti o esposizioni complesse variano notevolmente. La possibilità che nel prossimo futuro nuovi dati, tanto sperimentali che epidemiologici, si rendano disponibili, per la maggior parte dei composti è piuttosto remota. Sono ben pochi ormai i laboratori

o istituti universitari o di diritto pubblico al mondo che conducano test a lungo o breve termine di can cerogenicità. Fra di essi il più importante è senza dubbio il NIEHS, con il suo programma NTP. Al presente, la maggior parte dei test a breve e lungo termine di cancerogenicità e mutagenicità vengono eseguiti nei laboratori privati delle ditte farmaceutiche o chimiche, con risultati che non necessariamente vengono resi noti. Per quanto riguarda la componente epidemiologica, non sembra che i composti della categoria 2B abbiano suscitato un particolare interesse negli epidemiologi, forse anche a causa delle obiettive difficoltà di impostare uno studio, con qualche eccezione naturalmente, per esempio il DDT e i CEM, ma con risultati non probanti e spesso contraddittori. Il caso dei CEM è quindi abbastanza esemplare, perché riassume e concentra, o sublima se si vuole, tutta la storia, e tutte le questioni che le sono connesse, dell'approccio spe rimentale ed epidemiologico alla identificazione delle cause del cancro e alla messa in atto di una efficace prevenzione primaria. In passato ci sono stati diversi tentativi di mettere un qualche ordine nelle conoscenze delle cause di cancro, di quantificare i rischi attribuibili a determinate cause e di calcolare con una ammessa, notevole approssimazione la proporzione di casi che si sarebbero potuti evitare mettendo in atto una efficiente prevenzione primaria. Il primo tentativo degno di nota è probabilmente quello di sir Alexan er Haddow nel suo discorso introduttivo al IX congresso internazionale sul cancro, a Tokyo nel 1966, seguito due anni dopo da quello molto più articolato di Dick Boyland. Haddow e Boyland erano biochi ici, e non pretendevano di avventurarsi in speculazioni epidemiologiche, ma ambedue concordavano che oltre l'80% dei tumori erano da attribuirsi a fattori ambientali e potevano quindi in larga misura essere evitati. Alla fine degli anni '60 l'epidemiologia si affermava come disciplina fondamentale anche nello studio delle malattie non trasmissibili, inclusi quindi i tumori, per cui i tentativi che seguirono furono nella maggior parte opera di epidemiologi. I più noti sono quelli di Wynder e Gori e di Higginson e Muir e infine il più elaborato ed esteso di Doll e Peto. Tutti e tre concordano, come i due che li hanno preceduti, che la grande maggioranza dei tumori è dovuta a cause esterne ambientali e potrebbe quindi essere evitata, ma, diversamente dai due precedenti, in tutti e tre questi studi i fattori di rischio più importanti sono attribuiti agli stili di vita, cioè l'uso del tabacco e la dieta, con un ruolo che varia fra il 60% e il 70 %. 70%. I rischi occupazionali si situano fra il 2% e il 6%, mentre solo Doll e Peto includono anche una stima del ruolo di fattori dell'inquinamento (2%) e di prodotti industriali vari (1%) mentre fra i fattori geofisici sono menzionati le radiazioni ionizzanti e gli UV, ma non gli EMF, che venti anni fa non erano oggetto di particolare preoccupazione. Doll e Peto ammettono però la possibilità che alcuni prodotti industriali possano causare inavvertitamente un certo numero di tumori nella popolazione generale, ipotesi che, essi suggeriscono, diverrebbe più credibile qualora quegli stessi prodotti avessero indotto tumori dove l'esposizione è più alta, e cioè fra i lavoratori esposti a quegli stessi prodotti per ragioni professionali (il che, per inciso, è un bel riconoscimento del ruolo di cavie umane dei lavoratori dell'industria chimica). Nel rapporto di Doll e Peto, nella sezione che riguarda il ruolo dei fattori di rischio occupazionali, viene riconosciuto che i cancerogeni occupazionali che sono stati identificati fino ad allora "tendono ad essere quelli che aumentano molto sostanzialmente il rischio di un particolare o di particolari tipi di tumore". E viene aggiunto che altri cancerogeni occupazionali potrebbero non essere stati identificati semplicemente perché, non avendo destato il sospetto di esserlo, non sono stati indagati, o perché l'esposizione riguarda un numero troppo esiguo di individui. Da un lato, quindi, si ammette che certi prodotti industriali (per es. pesticidi) presenti nell'ambiente generale possano contribuire ad aumentare la frequenza di tumori, ma dall'altro si fa dipendere la loro identificazione quali fattori di rischio dal riscontro di una loro cancerogenicità in situazioni dove i valori di esposizione sono molto alti, come quelle legate a esposizioni professionali. Ma tale riscontro dipende a sua volta da una serie di circostanze che lo rendono piuttosto aleatorio, e cioè la preesistenza di un sospetto di cancerogenicità, un numero di esposti sufficientemente alto per assicurare una validità statistica alle osservazioni, e una durata di esposizione e di follow up sufficientemente lungo. Doll e Peto affermano inoltre che fra le sostanze per le quali esiste un'evidenza sperimentale di cancerogenicità, sia pure ottenuta con dosi molto più alte di quelle alle quali l'uomo è generalmente esposto, alcune (ma non tutte, precisano) potrebbero avere lo stesso effetto nell'uomo. Queste affermazioni mettono in luce una certa dose di elegante ambiguità che ha permesso agli autori di accoppiare conclamate, e talora amplificate, certezze ad ampie zone di penombra, una penombra che esiste tutt'oggi. Se oggi essa, senza essere divenuta meno importante, è meno notata, è

solo perché l'enfasi della ricerca biomedica, spostata prevalentemente sulla biologia e la genetica molecolare, ha fatto prevalere lo studio dei meccanismi e della componente genetica dei rischi a scapito degli studi etiologici e della prevenzione primaria, circoscrivendo quest'ultima quasi esclusivamente al ruolo degli stili di vita. Non credo che esistano facili soluzioni per uscire dall'impasse nel quale ci si trova quando si devono gestire situazioni che definirei da categoria 2B, che nel caso dei CEM si complica o ulteriormente per via dell'enorme diffusione dell'esposizione combinata a una elevata percezione di rischio. Non penso che possa essere discussa qui la possibile ma utopica via d'uscita rappresentata da una forte contrazione dei consumi, primo fra di essi quello di energia, conseguente a una radicale modificazione dell'atteggiamento prevalente della nostra società, che in tal modo si trasformerebbe da vorace consumatrice in cauta conservatrice e da iniqua distributrice di privilegi in equa distributrice di beni. Per restare nel contesto della presente discussione varrebbe forse la pena di riconsiderare altre esemplari incertezze nella ricerca etiologica dei tumori, prevedendo che in questa riconsiderazione si potrebbe forse includere anche una ridefinizione del concetto e della definizione di cancerogeno. Prendiamo quindi ad esempio uno dei tipi di tumore per i quali è stato menzionato, anche se solo marginalmente, un possibile ruolo dei CEM, e cioè i linfomi non-Hodgkin. Il NHL è uno dei tumori la cui frequenza continua ad aumentare a un ritmo che negli Stati Uniti è valutato al 4% annuo. Negli ultimi trent'anni il NHL è passato da malattia rara a malattia non infrequente, con il particolare, non di poco conto, che la sopravvivenza a 5 anni sembra essersi stabilizzata attorno al 50%. E' stato e continua a essere studiato intensamente, e oggi si sa che alcune traslocazioni cromosomiche sono sue caratteristiche costanti, e che esse conducono sia alla sovrastimolazione di un gene che previene l'apoptosi, sia a uno sregolamento delle immunoglobuline. Progressi, quindi, nella comprensione di cosa stia andando storto nei linfociti ce ne sono stati, ma non altrettanto si può dire per quel che riguarda l'individuazione di cosa abbia condotto la cellule a commettere alcuni errori. Vari fattori di rischio sono stati volta a volta incriminati, come i nitrati nell' acqua potabile, i coloranti dei capelli, errori dietetici, e soprattutto l'esposizione occupazionale a solventi organici, pesticidi ed erbicidi. Qualunque sia il ruolo reale di ognuno di questi fattori, nessuno ovviamente da solo potrebbe spiegare il continuo e costante aumento di incidenza del NHL. In assenza di certezza non si può che ricorrere a delle ipotesi, e quella che oggi si fa strada, per quanto vaga e onnicomprensiva essa sia, è che l'aumento di frequenza sia da mettere in relazione a una generale modica immunodepressione combinata con occasionali stimolazioni del sistema immunitario. Orientarsi verso una ipotesi di tal genere vuol dire accettare che qualcosa sta accadendo all'insieme della popolazione, qualcosa che è molto difficile cogliere, dato che gli strumenti epidemiologici di cui disponiamo non sembrano essere in grado di registrare l'effetto di fattori di rischio di potenza molto ridotta. A questo punto ci si potrebbe trovare di fronte alla scelta fra un atteggiamento attivo di una prevenzione primaria fatta in assenza di certezze (nel caso del NHL potrebbe per esempio significare drastiche misure di riduzione nell'uso di pesticidi, erbicidi e solventi organici, e nel caso dei CEM all'evacuazione almeno temporanea delle abitazioni esposte ad alti livelli di CEM, a modifiche di percorso o interramenti di conduttori, ma anche un orientamento verso l'utopica, e pur tuttavia essenziale, riduzione dei consumi), e un atteggiamento attendista passivo che ignora la prevenzione primaria prendendo a motivo le incertezze etiologiche. È evidente che la prima scelta è in armonia con il principio di precauzione del quale molto si parla oggi. Il principio di precauzione risponde alla necessità e urgenza di intervenire quando si è messi a confronto con un rischio potenzialmente serio in assenza dell' evidenza scientifica incontestabile di una rela - zione causa-effetto. Ha un certo interesse che il principio di precauzione sia stato discusso e infine adottato ufficialmente per la prima volta in occasione della conferenza internazionale per la protezione del Mare del Nord, nel 1987, dove veniva affermato che delle misure restrittive erano necessarie per limitare la diffusione di sostanze pericolose, prima ancora che venisse stabilita una relazione causa-effetto sulla base di dati scientifici incontestabili. Di principio di precauzione si è continuato a parlare a proposito della difesa dell' ambiente, come per esempio nella dichiarazione di Rio del 1992. Solo in un secondo tempo però il principio di precauzione è stato chiaramente esteso alla protezione della salute, mettendo una certa enfasi sul fatto che l'assenza di certezze non deve essere presa a scusante per un ritardo nell'adozione di misure di prevenzione. In un volume molto noto, edito nel 1987 da Gro Harlem Bruntland, allora primo ministro della Norvegia e oggi direttore generale dell'OMS, si discuteva con autorevolezza di ambiente e sviluppo,

ignorando però quasi completamente la relazione ambiente-salute. In previsione del meeting di Rio del 1992, e notando che l' interazione fra ambiente e salute rischiava di venir ancora una volta largamente ignorata, l'OMS pubblicava un lungo rapporto a sostegno della tesi che il mantenimento e il miglioramento della salute dovrebbe essere al centro delle preoccupazioni per l'ambiente e lo sviluppo. Ma naturalmente il processo che dovrebbe condurre all'adozione di misure di prevenzione si complica quando si vincolano le misure di protezione non solo al fatto che devono essere efficaci, il che è pienamente giustificato, ma anche al dover essere proporzionate al rischio e di un costo economicamente accettabile. Parrebbe inevitabile concludere che ogni decisione al riguardo verrà presa seguendo criteri e obbedendo a compromessi che non ignorano, ma anche non dipendono prevalentemente da considerazioni scientifiche e tanto meno morali. Imperativi politici ed economici possono dominare interamente sugli imperativi della prevenzione, basti pensare a come è stata gestita l'emergenza della nube radioattiva di Chernobyl. Può succedere oggi che un atteggiamento cautelativo e prudente venga sbrigativamente interpretato come antitecnologico e antiscientifico. In realtà, chi porta avanti un atteggiamento di cautela non fa che riconoscere che il sapere predittivo rimane il più delle volte al di sotto del sapere tecnico. Il riconoscimento della nostra ignoranza, o quanto meno della nostra limitata conoscenza nel predire le conseguenze del nostro sapere, non può che divenire, come dice Jonas, un dovere di sapere e costituire quindi una spinta alla ricerca, non certo un suo arresto. Il principio di precauzione a questo livello potrebbe rappresentare il rifiuto di un destino ineluttabilmente determinato da ciò che l'uomo è ormai in grado di fare e che soprattutto sembra essere costretto a continuare a fare. Dovrebbe quindi renderci capaci di non sentirci più prigionieri di processo da noi stessi iniziati e sottrarci così a un'inevitabilità che noi stessi abbiamo creato e che sta a noi interrompere, dando priorità, prima che al come, al perché facciamo certe cose. Non si deve però neanche cadere nell'inganno di un cattivo uso del principio di precauzione che è stato, per esempio, invocato a torto nel caso dell'afta epizootica. Nel caso dell'afta, infatti, si è trattato non tanto di evitare un rischio per la salute o per l'ambiente, ma di rispondere ad un bisogno puramente economico. Oltre il 90 % delle bestie malate sarebbero potute guarire, trattandosi di una malattia debilitante ma a bassa mortalità. Il vero motivo dell'abbattimento di un enorme numero di animali è stato quello di eliminare degli animali divenuti poco redditizi, un motivo quindi puramente economico. Avere invocato il principio di precauzione in questo caso è equivalso ad ingannare il pubblico. Adottare il principio di precauzione significa anche accettare il dovere di informare e impedire l'occultamento di informazioni su possibili rischi per la salute, evitando di continuare a considerare l'intera specie umana come un insieme di cavie sulle quali saggiare tutto quanto è capace di inventare il progresso tecnologico. " Tutta la nostra realtà è divenuta sperimentale […] l'uomo moderno è votato alla sperimentazione illimitata di se stesso " (citazione di Baudrillard J. in " La banalità come crimine perfetto " in La Repubblica, giugno 2001). Portato alle sue conseguenze ultime, il principio di precauzione esprime la volontà di riacquistare un diritto alla definizione dei fini, e riguarda quindi un ambito che, oltre alla sicurezza sanitaria, alimentare e ambientale, abbraccia anche il territorio della bioetica . Di fronte a questo anelito della società civile non fa meraviglia che gli interessi congiunti delle multinazionali abbiano fatto ricorso massicciamente all'opera delle loro lobbies ultra efficienti presso i vari governi, e soprattutto Invece di accettare una società che sta divenendo sempre meno democratica, dato che le scelte sfuggono ormai completamente agli individui, basata su una crescita economica che deve essere continua e sempre più forte e che nessuna persona di buon senso può accettare come illimitata, ma che può condurci alla catastrofe, è possibile pensare a uno sviluppo che si attui sul principio di precauzione, dando priorità alla qualità della vita e all'equità sociale, e ponendo il mantenimento della salute al di sopra dell'interesse economico. o presso la comunità europea, per soffocare sul nascere ogni tentativo di arginare la loro ingordigia".

Giulio Maccararo disse di Lorenzo Tomatis " *Tomatis è di quei timidi che ha sempre l'aria di voler scomparire ma… coltivano l'arte di una vibratile presenza…* ".

Scrive di lui Stefano Boccastrini " … Omissis…. *il suo orizzonte "filosofico" (mi si passi il termine altisonante) è transitato da una "critica della cattiva scienza" (quella fatta dagli arrivisti, dagli ignoranti, dai ricercatori di poltrone e stipendi piuttosto che di dati rigorosi) a una "critica dell'economia politica della scienza" (che investe tutta quanta la ricerca scientifica, quella cattiva e quella buona, nel suo essere comunque condizionata dagli interessi economici di chi la finanzia, orientandone indirizzi di sviluppo e problema che di studio). Proprio questo aspetto tornerà al centro della riflessione, e dell'impegno di scrittura, di Lorenzo nel suo ultimo, bellissimo "romanzo", intitolato (come già ricordato) "Il fuoriuscito" (Tomatis, 2005). Particolarmente significativa è la narrazione del momento in cui si affacciò, alfine, alla sua mente quella prospettiva di pensiero, di interpretazione della realtà sociale e scientifica, che ho poco sopra definito, con intenzionale evocazione marxiana, "critica dell'economia politica della scienza": "Come alla luce di un lampo – egli scrive – mi parve d'un tratto di capire come, avvalendosi di ipotesi e dati scientifici credibili e potendo contare sul sostegno di ricercatori rispettati e seguiti, la complessità reale del problema (il problema di cui parla è l'ipotesi, largamente sostenuta dalla maggior parte di coloro che contestavano il suo attribuire un ruolo determinante alla cancerogenicità di precise e dunque eliminabili sostanze chimiche, che il processo di cancerogenesi avvenisse invece in maniera multifattoriale e polifasica) venisse spinta deliberatamente verso una confusione scientifica che faceva il gioco di certi interessi che sentivo muoversi sullo sfondo senza essere riuscito a individuarli con precisione…" (Ibidem). Scriveva L.Tomatis: " Omissis. … da tempo in un periodo caratterizzato dalla tendenza verso il prevalere assoluto di una Big Science sempre più centralizzata, sempre più al servizio di interessi accentrati nelle mani di chi tiene i cordoni della borsa. Gli orientamenti della ricerca dipendono pesantemente dai canali di finanziamento ed è chiaro che questi favoriscono i protetti che sono in sintonia con gli interessi di chi li finanzia…" (Ibidem). A questa tematica, che era rimasta in sordina ne "Il laboratorio", è soprattutto dedicato il successivo "romanzo" di L. Tomatis, quel "La ricerca illimitata" (Tomatis, 1974) che ebbe una Prefazione di Giulio Maccacaro (poi presente, con altri scritti maccacariani del decennio 1966-1976, in quel bellissimo libro che è "Per una medicina da rinnovare", Maccararo, 1979). Maccacaro, nella sua Prefazione, ricorda alcune affermazioni, presenti nel libro, che appaiono significative del percorso riflessivo di L. Tomatis circa il proprio lavoro e la propria esperienza: egli è ancora convinto, com'era quando scrisse "Il laboratorio", che "…il nostro lavoro non può che essere un impegno costante, condotto con precisione e onestà…" (Ibidem, attenzione a questa bella espressione: precisione e onestà, dunque scienza ed etica) e che "…essere onesti non è la garanzia assoluta per produrre dei buoni risultati scientifici…" (ibidem, attenzione, di nuovo: l'onestà, cioè l'etica, deve esserci ma non è sufficiente, non è di per sé produttiva di scienza) ma nel frattempo ha compreso, sul mondo della ricerca, qualcosa di più profondo e di più strutturale ovverosia "... la grande somiglianza fra la gran faccenda del cancro e della ricerca e una multinazionale, una delle tante…" (Ibidem) e dunque che "…proclamare la priorità assoluta dei criteri scientifici, obiettivi, non può che proteggere, oggi, certi interessi, non certo quelli dell'uomo…" (Ibidem). Insomma, il pensiero, peraltro sempre critico, di L. Tomatis aveva compiuto, nel passaggio da "Il laboratorio" a "La ricerca illimitata" (ovverosia, nell'arco di una decina d'anni), se renderci capaci di non sentirci più prigionieri di processi da noi stessi iniziati, e sottrarci così a un 'inevitabilità che noi stessi abbiamo creato …..* ".

In tal senso, la sua lezione, scientifica e morale, si presenta oggi, nella misera Italia in cui viviamo e lavoriamo e cerchiamo ancora (ancorché poco incoraggiati dal contesto) di pensare, come la più attuale – per la necessità di costruire un futuro sostenibile – e la più inattuale – per lo squallido presente che dovrebbe ascoltarla. Questa, peraltro, è da sempre la sorte di chi insegna come vivere per e con gli altri invece cha a carico e danno degli altri. Claudio Magris – la cui affinità culturale e morale con Lorenzo Tomatis andava ben aldilà di occasionali frequentazioni – ha

scritto che egli, nell'Italia odierna, appare come "*…un resistente, non uno sconfitto…*". Lorenzo Tomatis che lo stesso Magris ha definito "*il rigore scientifico e l'integrità etica*".

Quindi un richiamo all'Etica nel " *fare scienza* ", dove non c'è spazio per: *condizionamenti, opportunismo, mistificazione ed alterazione o falsa interpretazione della realtà,* che l'uomo di scienza e lo scienziato hanno opportunità di esaminare. Giulio Maccararo, Medico insigne dedito alla tutela dell'igiene dell'ambiente di vita e di lavoro, ispiratore anche dell'articolo 9 della Legge n. 300 del i1970, Lo Statuto dei Lavoratori (Articolo 9: *I lavoratori, mediante loro rappresentanze, hanno diritto di controllare l'applicazione delle norme per la prevenzione degli infortuni e delle malattie professionali e di promuovere la ricerca, l'elaborazione e l'attuazione di tutte le misure idonee a tutelare la loro salute e la loro integrità fisica ",* unitamente aborrebbe unitamente a Lorenzo Tomatis di fronte alla sua interpretazione ed applicazione nella istituzione del *Medico Competente Aziendale*, ex D.lvo 626 / 1994 ed ex Dl.vo 81 /2008, che non è Medico di fiducia dei lavoratori bensì, per vincolo contrattuale, del Datore di Lavoro.

°°°

dell'altitudine. Le basse temperature attenuano la radiazione solare, sebbene il loro effetto sulla radiazione infrarossa è maggiore che rispetto alla radiazione ultravioletta. La riflessione della luce solare da parte di grandi superfici può contribuire in modo significativo nella quantità totale di dispersione della radiazione ultravioletta (Mosely, 1988) (26).

I livelli di radiazione solare UVB che raggiungono la superficie della Terra sono in grande parte filtrati dallo strato di ozono, che è progressivamente diminuito come il risultato di accumulo di prodotti chimici distruttori di ozono dell'atmosfera della Terra – soprattutto i *cloroflorocarburi (HCFCs)*, che possono essere utilizzati nei frigoriferi e nei condizionatori di aria, ed anche nelle bombolette spray. L'accumulo di prodotti chimici distruttori di ozono nell'atmosfera è diminuito grandemente a seguito, come è stato scritto in precedenza, del Protocollo di Montreal sulle " So – stanze che distruggono lo strato di ozono ", che è stato firmato nel 1987 ed è stato ratificato da 196 Stati.

Il mutamento climatico dovuto all'accumulo di anidride carbonica (CO_2) nell'atmosfera può anche avere un effetto avverso allo strato di ozono. Questo potrà influenzare l'andamento delle stagioni fin quando lo strato di ozono non ritornerà ai livelli anteriori al 1980. La migliore stima corrente è che i livelli di ozono globale (60° S – 60 ° N) ritorneranno ai livelli ante – 1980 circa verso la metà del Ventunesimo secolo, oppure prima di questo periodo qualora i livelli dello strato di ozono ritorneranno ai livelli ante 1980. Il mutamento climatico può anche influenzare la superficie di irradiazione dei raggi ultravioletti attraverso mutamenti indotti soprattutto dalle nuvole e dalla capacità della superficie della Terra di riflettere la luce. Gli aerosol e gli inquinanti atmosferici anche possono subire mutamenti nel futuro. Questi fattori possono determinare sia un aumento che una diminuzione della irradiazione da UV, attraverso l'assorbimento o la

dispersione. Come lo strato di ozono diventa più piccolo, questi fattori possono essere determinanti per i futuri livelli di radiazioni ultraviolette (World Metereological Organisation, 2007) (27).

La quantità di radiazioni ultraviolette solari (UVR) misurate sulla superficie della Terra dipende da diversi fattori, come di seguito elencati:

a) Ora della giornata: In estate, circa il 20 – 30 % della dose totale giornaliera di UVR è ricevuta tra le ore 11 e le ore 13, ed il 75 % tra le ore 9 e le ore 15 (ora solare e non legale) (Diffey, 1991) (28).

b) Stagione: La variazione stagionale nella irradiazione UV, specialmente UVB, sulla superficie della Terra è significativa nelle regioni temperate ma molto minore che all'equatore (Diffey, 1991) (28).

c) Latitudine geografica: La dose di esposizione annuale di UVR diminuisce con l'aumento della distanza dall'equatore (Diffey, 1991) (28).

d) Altitudine: In generale, ogni aumento di 300 metri in altitudine aumenta l'efficacia delle scottature da parte della luce solare di circa il 4 % (Diffey. 1990) (29).

e) Nuvole: Le nuvole influenzano in modo significativo l'irradiazione, attraverso la riflessione, la refrazione, l'assorbimento e la dispersione, e possono aumentare o, più spesso, diminuire l'irradiazione di UV. La completa copertura del cielo con le nuvole impedisce la penetrazione di circa il 50 % della energia di UVR nel raggiungere la superficie della Terra (Diffey, 1991) (28). Una grande copertura del cielo con nuvole assorbe e può eliminare il 50 % di UVR anche durante l'estate. Anche con il cielo coperto da nuvole, d'altra parte, la componente dispersa di UVR della irradiazione solare (come contrariamente a quella trasmessa direttamente dal

sole) è di rado meno del 10 % di quella sotto il cielo sereno. Mentre moltissime nuvole bloccano alcune radiazioni UV, il grado di protezione dipende dal tipo e dalla massa delle nuvole; alcune nuvole possono attualmente aumentare l'intensità delle UVR circa la grandezza attraverso la riflessione, la rifrazione e la dispersione dei raggi del sole. Per esempio, in alcune circostanze (foschia, rannuvolamenti a cirri, sole allo zenith con angolazioni tra 40° e 63 °), l'irradiazione solare a Toowoomba, Australia (27, 6 ° S, 151, 9° E), è stata trovata essere dell'8 % più grande che in un equivalente cielo sereno (Sabburg & Wong, 2000; Sabburg et al., 2001) (30 -31).

f) Superficie di riflessione: Il contributo dei raggi UV riflessi ad una totale esposizione per persona varia in importanza con diversi fattori. Un prato di erba disperde il 2 – 5% della radiazione UVB incidente. La sabbia riflette circa il 10 – 15 %, sicchè stare seduto sotto un ombrellone sulla spiaggia può comportare scottature solari sia da parte di UVB diffuse dal cielo e UVB riflesse dalla sabbia. La fresca neve può riflettere dall'85 al 90 % di radiazioni UVB incidenti, mentre l'acqua, in particolare la bianca schiuma del mare, può riflettere circa il 30 % di UVB. La grande riflessione delle radiazioni è importante, poiché parti del corpo che sono normalmente in ombra sono esposte alle radiazioni riflesse (Diffey, 1990) (29).

g) Inquinamento atmosferico: L'ozono della troposfera ed altri inquinanti possono diminuire le UVR.

°°°

curva dello spettro della irradiazione solare terrestre aumenta di un fattore o più di cinque tra i 290 ed i 320 nm. Ciononostante, estese misurazioni degli UVA solari sono meno soggette all'errore rispetto alle UVB, poiché lo spettro non varia estesamente con l'angolo dello zenith e la curva dello spettro di irradiazione è relativamente piana (IARC, 1992) (7).

La irradiazione solare totale che arriva sulla superficie della Terra è denominata " irradiazione globale ". La irradiazione globale è costituita da due componenti, assegnati come " diretta " e " diffusa ". Approssimativamente il 70 % di UVR a 300 nm è nella componente diffusa piuttosto nella componente diretta del sole. La proporzione della componente diffusa e la componente diretta aumenta stabilmente da meno di 1,00 a 340 nm ad un minimo di 2,00 a 300 nm. Gli UVR riflessi dal terreno (l'abedo) anche può essere importante (IARC, 1992) (7).

I livelli di UV che raggiungono la superficie della Terra possono ora essere misurati dai satelliti utilizzando immagini iperspettrali che osservano le riflessioni delle radiazioni nelle frequenze del visibile e dell'ultravioletto. Il progetto della mappa di spettrometria dell'ozono totale della NASA (TOMS) è stato installato in diversi basi spaziali, che hanno compreso basi spaziali per riunificare i dati durante il periodo 1996 – 2005. TOMS non è più a lungo disponibile ma la continuità dei dati satellitari globali derivati di UV è tuttora mantenuta attraverso il Nuovo Strumento di Monitoraggio dell'Ozono (OMI), a bordo del satellite AURA (http://aura.gsfc.nasa.gov/index.html). La presenza di aerosol, nuvole e neve o di coltri di ghiaccio può causare errori importanti, e sono all'uopo stati sviluppati nuovi algoritmi ai fini di migliorare la misurazione satellite – derivata della superficie di irradiazione UV, utilizzando Radiometri ad Alta Molto Avanzata Risoluzione (AVHRR) ed immagini Meteosatellitari. Correntemente i Data Base Europei per l'irradiazione solare (SoDa) sono in grado di performare sulla interpolazione della distanza con

un non regolare griglia e fornire dati per ogni sito geografico con una limitazione fino a 5 Km di cella di griglia. I SoDa contengono informazioni che risalgono al 1985, disponibili su: http://www.soda-is.com/eng/services/services_radiation_free_eng.php

I dati dei satelliti sono stati utilizzati per tracciare mappe di esposizione a raggi UV, e sono disponibili per uso di studi epidemiologici o altri utilizzi. Per esempio, la collezione dei dati di irradiazione UV derivati dai dati TOMS per il periodo dal 1979 al 2000 sono disponibili secondo latitudine e longitudine per UVB ed UVA. I dati provenienti dai satelliti e da moltitudini di misurazioni dimostrano che l'irradiazione UV non varia in modo stabile con la latitudine ma che le condizioni locali possono influenzare in modo significativo i livelli di irradiazione attuale di UV (un buon esempio di questa situazione può essere ritrovata in livelli estremamente elevati di UV registrati nell'estate 2003 durante la bolla di calore che ha colpito la maggior parte della popolazione della Francia e del Nord Italia).

b) Esposizioni personali:

L'esposizione individuale all'irraggiamento solare può essere stimata attraverso questionari, che sono nella migliore delle situazioni, semi-quantitativi, e non forniscono alcuna dettagliata informazione sulla fluttuazione della esposizione ad UV. Dosimetri individuali sono stati usati negli studi epidemiologici, ma non possono essere utilizzati per monitoraggi su ampia scala di popolazioni esposte ad UV.

I dati di esposizione per differenti siti anatomici sono in grado di sviluppare una relazione dose – risposta. La esposizione alle UVR solare di differenti siti anatomici dipende non solo dalla circostanza ed ambito delle UVR e dall'orientamento dei siti

rispetto alla luce solare, ma anche da comportamenti culturali e sociali, dal tipo di vestiario e dall'uso di protettori (creme) della luce solare. Le superfici della pelle molto esposte, quali il naso, le guance, la fronte, gli occhi, hanno livelli di esposizione di UVB che oscillano da un ordine di grandezza relativa maggiore delle aree meno esposte, come sotto il mento. Una grande riflessione delle radiazioni giuoca un ruolo maggiore nella esposizione ai UVB di tutte le parti del corpo esposte, comprendenti gli occhi e le superfici della cute all'ombra, in particolare modo con superfici altamente riflettenti come la neve. L'esposizione solare di differenti siti anatomici dei lavoratori all'aperto è stata calcolata di recente (Milon ed altri, 2007) (32) [Modelli computerizzati che integrano radiazione diretta, diffusa e riflessa sono stati correntemente sviluppati].

La protezione dell'irraggiamento solare può essere applicata al controllo della dose di UVR nella cute esposta. Mentre in modo indubitabile è utile quando l'esposizione alla luce solare è inevitabile (IARC, 2001) (33), il suo utilizzo può permettere una più lunga durata di esposizione alla irradiazione solare quando l'esposizione è intenzionale (Autier ed altri, 2007) (34).

La dose cumulativa di esposizione annuale alle UVR della luce solare varia largamente tra gli individui in una determinata popolazione, in dipendenza in grande parte dall 'occupazione lavorativa ed in grande parte dalle attività svolte all'esterno. Per esempio, è stato stimato che i lavoratori indoor, alle medie latitudini (40° - 60 ° N) ricevono una dose di esposizione annuale di UVR solare a fronte di circa 40- 160 ore di MED, in dipendenza del loro livello di attività outdoor, laddove la dose di esposizione solare annuale per i lavoratori outdoor è tipicamente intorno a 250 ore di MED. Poiché piccole attuali misurazioni di esposizioni personali sono state riportate, queste stime potrebbero essere state considerate essere

molto approssimative. Sono anche soggette a differenze nei diversi comportamenti culturali e sociali, di vestiario, di attività lavorativa e di attività outdoor.

C) Esposizioni artificiali di radiazioni ultraviolette (UVR):

L'esposizione outdoor annuale cumulativa può essere accresciuta dalla esposizione artificiale di UVR. La pratica di abbronzatura artificiale indoor è una molto estesa abitudine nel Nord Europa e negli Stati Uniti d'America, e sta guadagnando popolarità anche in contrade assolate dell'Australia. La prevalenza di abbronzatura indoor varia enormemente tra le diverse regioni, ed è aumentata durante le ultime decadi (IARC, 2006 a) (35). La maggior parte degli utilizzatori sono giovani donne, ed una recente ricerca indica che negli USA, circa l'11 % degli adolescenti di circa 11 anni ha utilizzato dispositivi di abbronzatura indoor (Cokkinides ed altri, 2009) (36).

La dose di esposizione annuale media ad abbronzatura artificiale è probabilmente di 20 – 30 tempi di MED. Precedentemente al 1980, le lampade abbronzanti emettevano un'alta proporzione di UVB ed anche di UVC. Allo stato attuale le strutentazioni utilizzate emettono principalmente UVA; ed in regioni dove le applicazioni di abbronzatura artificiale sono regolamentate (per esempio in Isvezia e Francia), c'è un limite di 1,5 % di UVB. D'altra parte, le lampade disponibili in commercio disponibili possono emettere il 4 % di UVB. L'emissione di UV di applicazioni di moderne lampade corrispondono ad un indice di 1,2 di UV, per esempio equivalente ad un medio soleggiamento delle regioni tropicali (IARC, 2006 a) (35).

Altre sorgenti di esposizione UVR comprendono applicazioni mediche ed odontoiatriche, Le UVR sono state utilizzate per diverse decadi per il trattamento di malattie della pelle (specialmente l'acne seborroica e la psoriasi). Sono state utilizzate una

varietà di sorgenti di UVR, emittenti sia larghe bande di UVA oppure bande strette di UVB. Una dose tipica in una singolo ciclo di fototerapia di UVB può estendersi in un range di 200 - 300 tempi di MED (IARC, 2006 a) (35).

Le UVR sono anche utilizzate in molte differenti attività industriali, e fino ad ora c'è scarsità di dati riguardanti l'esposizione umana a UV a seguito di queste applicazioni. Probabilmente poiché, nella pratica corrente, le sorgenti di UVR sono bene contenute e ci si aspetta che le dosi di esposizione siano basse. In alcune situazioni di istallazioni di sorgenti UVR emittenti, i lavoratori possono essere esposti alla irradiazione UV dalla riflessione oppure dalla dispersione da superfici adiacenti. Gli staff ospedalieri che lavorano con dispositivi di fototerapia sono esposti a potenziale rischio di sovraesposizione qualora non sono state predisposte opportune misure di totale protezione. Gli impianti di abbronzatura indoor possono contenere 20 o più applicazioni di UVA, e per questo motivo espongono gli operatori ad elevati livelli (> 20W/m²) di UVA (IARC, 2006 a) (35).

Sovraesposizioni acute agli occhi sono comuni tra i lavoratori addetti all'arco voltaico. Le persone esposte ad irraggiamento da lampade fluorescenti possono tipicamente ricevere dosi di esposizioni annuali di UVR entro un range di 0 – 30 tempi di MED, in dipendenza di livelli di illuminazione e qualora oppure no le lampade sono allocate all'interno di diffusori di plastica. E' anche meritevole di menzione che le lampade alogene al tungsteno utilizzate per l'illuminazione generale possono emettere UVR a banda larga (che comprendono le UVC) quando non sono allocate all'interno di un filtro di vetro. Vedi Tabella 5.

TABELLA 5

SORGENTI DI UVR ARTIFICIALI MAGGIORMENTE UTILIZZATE

Sorgenti incandescenti: al tungsteno

Sorgenti a scarica di gas: al mercurio (bassa, media, alta pressione), germicide, allo xenon, ad idrogeno e deuterio.

Sorgenti fluorescenti: fluorescenti, solari e UVB, a luce nera ed UVA.

Di queste sorgenti alcune si incontrano più di frequente nei laboratori:

- **Lampade germicide a bassa pressione di mercurio (UVC), per disinfezione del l'aria di ambienti confinati o di liquidi e nella sterilizzazione di materiali.**

- **Lampade fluorescenti a bassa, media ed alta pressione impiegate in applicazioni di fotochimica, induzione di reazioni e danni sui materiali, polimerizzazione di molecole ed induzione di fluorescenza nei materiali.**

- **Transilluminatori (312 nm) per la visualizzazione di strutture molecolari, DNA.**

- **Arco fotovoltaico.**

- **Operazioni di saldatura nell'industria metalmeccanica e nelle attività artigianali dove si effettuano attività di saldatura.**

NOTA: In Medicina si fa uso di radiazioni UV sia nella diagnosi che nella cura di malattie, soprattutto della pelle (acne, psoriasi). In odontoiatria si sfrutta la capacità di alcune resine (metacrilati) di polimerizzare, e quindi indurirsi, se sottoposte ad irradiamento UV; queste resine si utilizzano per l'otturazione o per la ricostruzione dei denti.

BIBLIOGRAFIA

1 - Tolone G. (2004): Oncologia Generale. Medical Books. Palermo. 2004.

2 - Antony R. Young, Lars Olof Bjorn, Johan Moan Wilhelm Neutsch (1993): Environmental UV Photobiology. Pleumm Press London – New York-

3 - Ian F. Tannock, Richard P. Hill, Robert G. Bristow, Lea Harrington (2005): The basic science of oncology. Mc Graw – Hill. New York.

4 - CASSARET & DOULL: AMDUR M.O., DOULL J., KLAASSEN C.D.: Tossicologia. EMSI ed. Roma. 2010.

5) IARC Monographs: Radiation. Vol 100 D . 2012.

6) Jagger J (1985): Solar – UV Actions on living cells. New York. Preager.

7) IARC 1992: Iarc Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Solar and ultraviolet radiation. IARC Monographs Evaluation Carcinogenic Risk Human, 55: 1 – 316.

8) Morison W.L. (1983): Phototerapy and Photochemotherapy of skin disease. New York. Praeger.

9) Diffey B.L., Farr P.M. (1989): The normal range in diagnostic photo testing. Br. J. Dermatol 120: 517 - 524

10) McKinlay A.E., Diffey B.L. (1987): A reference action spectrum for ultraviolet induced erythema in human skin. CIE (Commission Internationale de l'Eclarage), 1, 6, 17 -22.

11) Commission Internationale de l'Eclarage [International Commission on Illumination] (1998). CIE Standard Erithema Reference Action Spectrum and Standard Erythema Dose (CIE 007/E – 1998) Vienna.

12) Matzen M. (1998): Il rischio da esposizione alla radiazione ultravioletta naturale ed artificiale. Rapporti ISTISAN n. 98/22 Istituto Superiore di Sanità.

13) Berger D.S. (1974): The sunburny ultraviolet meter: design and performance. Photochem. Photobiol. 24 (6): 587 - 593

14) Diffey B.L. (1987): A comparasion of dosimetres used in solar ultraviolet dosimetry. Photochem. Photobiol. 46 (1): 55- 60.

15) Okuno E., Watanabe S. (1972) : U V induced termoluminescence on natural calcium floride. Health Phys. 23 (3): 377 – 382.

16) Moore D.E., Zhoo W. (1994): Photodegradation of sulfamethoxazole: a chemical system capable of monitoring seasonal change in UVB intensity. Photochem. Photobiol. 59 (5): 497 – 502.

17) Diffey B.L. (1984): Personal ultraviolet radiation dosimetry with polysulphone film badget. Photodermatol 1 (1): 151 – 157.

18) Kunschke P., Barth J. (1996): Biological weighted personal U.V. dosimetry. Photochem Photobiol. 36 (1): 77 – 83.

19) Wang J. C., Parisi A.V. (1996): Measurement of UVA exposure to solar radiation . Photochem. Photobiol. (63 (6): 807 – 810.

20) Parisi A. V., Wang J.C., Moore G.I. (1997): Assessment of the exposure to biologically effective U.V. radiation using a dosimetric tecnique to evaluate the solar spectrum. Phys. Med. Biol. 42 (4): 77 -88.

21) Tyrell R.M. (1995): Biological dosimetry and actio spectra. J Photochem. Photobiol. B. Biol. 31 (1 – 2): 35 – 41.

22) Munakata N., Morohoshi F., Hieda K., Suzuki , Furasawa Y., Shimura H., Ito T. (1996): Experimental corrispondence between spore dosimetry and special photometry of solar ultravillert radiation. Photochem Phtobiol. 63 (1) : 74 – 78.

23) Quintern L.E., Puskeppelett M., Rainer P., Weber S., El Nagger S., Eshveilev U., Horneck G. (1994): Continous dosimetry of biologically harnfulll UV – radiation in Antartica with biofilm tecnique. J. Photochem Photobiol B. Biol 22 (1) 59 -66.

24) Horneck G., Rettberg P., Robbow E., Strach W., Seckmeir G., Facius R., Reitz G., Strancks K., Schott J. U. (1996): Biological dosimetry of solar radiation for different simulated ozone columm thikness. J. Photochem. Photobiol. B. Biol. 32 (3): 189-196.

25) Yoshida H., Regan J.D. (1997): UVB DNA dosimeters analysed by Polimerase Chain Reactions. Photochem Photobiol. 66 (1): 82 -88.

26) Mosely H. (1988): Non ionizing radiations: microwaves, ultraviolet and laser radiation. Medical Physics hand book. Volume 18: Bristol: Adam Hilger pp 110 -154.

27) World Meteorological Organisation (WMO) (2007): Scientific Assessment of O-

zone Depletion: 2006 Global Ozone Research and Monitoring Project – Report n. 50 Geneve pp 1 – 572.

28) Diffey B.L. (1991): Solar ultraviolet radiation effects on biological systems. Phys Med. Biol.: 36: 299 – 328.

29) Deffey B.L. (1990): Human exposure to ultraviolet radiation. Germin Dermatol. 9: 2 -10.

30) Sabburg J., Wong J (2000): The ecffect of clouds on entroucing UVB irradiance at the earth's surface: a one year study. Geophys Res. Lett. 27: 3337- 3340.

31) Sabburg J., Paris A.V., Wong J (2001): Effect of cloud on UVA and exposure to humans. Photochem. Photobiol. 74: 2 – 10.

32) Milon A., Sottas P.E., Buillard J.L., Vernez D. (2007): Effective exposure to solare U.V. in building workers: influence of local and individual factors. J. Expo Sci. Envirn. Epidemiol. 17: 58- 68.

33) IARC (2001): IARC Handbooks of cancer prevention. Sunscreens. Lyon. France_ IARC-

34) Autier P.; Boniol M., Dorè J.F. (2007): Sunscreen use and increased duration of international sun exposure still a burning issue. Int. J. Cancer 121: 1 – 5.

35) IARC (2006 a): IARC working group reports – exposure to artificial UV radiaton and skin cancer. Lyon. France: IARC.

36) Cokkinides V., Weinskack M., Lazovich D. ed altri (2009): Indoor tanning use among adolescentes in the U.S. 1998 to 2004. Cancer 115: 190 – 198.

****

RECENTE PARADIGMA DELL'ONCOGENESI:

Prima di affrontare lo studio della oncogenesi delle radiazioni ultraviolette è mio desiderio proporre la lettura dell'articolo di Ernesto Burgio e Lucia Migliore, pubblicato su Molecolar Biology Rports (12 novembre 2014) " *Towards a systemic paradigm in carcnogenesis: linking epigenetics and genetics ",* da cui si evince, oltre che l'importanza dell'Epigenetica nella cancerogenesi, di cui si è già scritto nel

Settimo Capitolo del presente Volume on line, anche della concezione sistemica del fenomeno cancro e quindi del tessuto circostante il tumore come fondamentale nello sviluppo di una neoplasia, della sua progressione e metastatizzazione. Il tema della estrema complessità della Oncogenesi è già stato compreso dai lettori ma qui si intende puntualizzare che ad una ipotesi riduzionistica dell'origine di un cancro da fenomeni di mutazioni genetiche e di fenomeni epigenetici nell'ambito della cellula progenitrice staminale gli scienziati stanno arricchendo il fenomeno cancro, nell'ambito della sua complessità, del concetto di " *nicchia staminale* " che riceve messaggi proliferativi anche dal tessuto (che definiamo stroma). Secondo tale paradigma il cancro è più di una malattia del genoma. Si tratta di una concezione che opera una rivoluzione anche in ambito terapeutico. Secondo quanto ci interessa qui come Medici Legali, questo paradigma è del tutto in armonia con il nostro punto di vista secondo cui l'ambiente è fondamentale per lo sviluppo di una neopasia. E così vediamo cosa scrivono i due Autori:

" ***Il cancro come malattia genetica: la teoria della mutazione somatica.*** *La rivoluzione nella ricerca sul cancro puà essere riassunta con una singola sentenza: il cancro è in sintesi, una malattia genetica. La base genetica del cancro è stata per la prima volta riconosciuta nel 1902 dallo zoologo tedesco Teodoro Boveri, che ha postulato che i cromosomi trasmettono fatori ereditari; ha proposto l'esistenza di punti chiave del ciclo cellulare; ha suggerito che le mutazioni dei cromosomi possono generare cellule con potenziale accrescimento illimitato che può essere trasmesso ai discendenti; ha osservato l'aneuploidia nelle cellule del cancro che hanno acquistato una continua proliferazione incontrollata; ha ipotizzato che i tumori possono essere causati o promossi dalle radiazioni fisiche oppurre da agenti chimici o ancora da microorganimi patogeni. L'ipotesi del cancro come il risultato di mutazioni accumulate nel DNA delle cellule è stata per la prima volta proposta nelò*

1953 da Nordling e poi meglio formulata da Knudson nel 1971. Negli ultimi trenta anni, da almeno quando Feimberg e Vogelstein hanno riportato la prima mutazione conosciuta come causa della trasformazione in un gene umano (l'oncogène c-Ha-ras) il cancro è stato definitivamente considerato come una malattia genetica e la teoria della mutazione somatica (SMT) è diventato il paradigma dominante nella carcinogenesi. Nella SMT la carcinogenesi è generalmente concepita come un processo a più tappe, che comprende la iniziazione, la promozione e la progressione: una patologia multifattoriale caratterizzata dall'accumulo di una moltitudine di alterazioni genetiche e citogenetiche che conducono alla malignità. Il fondamentale assunto della SMT è che non c'è cancro senza danno genetico o cromosomico. Si è ritenuto che nelle cellule del clone neoplastico, le mutazioni genetiche e / o le aberrazioni cromosomiche, la instabilità genetica e l'aneuploidia sono sempre presenti, sebbene differentemente interpretate e correlate l'una con l' altra. Nel 1991 Loeb, elaborando la tesi proposta da Nordling sulla tendenza delle cellule attivamente proliferanti ad accumulare mutazioni, ha formulato la teoria del ' fenotipo mutatore ', stabilendo che una intrinseca tendenza del clone cellulare neoplastico consiste nell'accumulare alterazioni genetiche e cromosomiche.

I segni del cancro. *Nel 2000 Hanahan e Weimberg hanno definito, in uno dei più conosciuti, molto citato e recentemente rielaborato articolo in questo campo, i lineamenti di base conferiti alla cellula tumorale attraverso il progressivo accumulo di mutazioni. Un totale di otto – dieci segni (marchii) sono stati notati essere stati acquistati capaci di essere mostrati probabilmente in tutti i tipi di cancro: l'autosufficienza nei segnali di accrescimento, la insensibilità ai segnali inibitori l'accrescimento, l'evasione dalla apoptosi, l'illimitato potenziale replicativo (attraverso la riatti – vazione della telomerasi e l'immortalizzazione), la stimolata angiogenesi, l'invasione tissutale, la tendenza a metastatizzare, l'instabilità genomica (come un meccanismo*

facilitatore della progressione tumorale), la riprogrammazione metabolica e l'evasione dal sistema immunitario. Curiosamente, un fondamentale marchio delle cellule tumorali, la perdita della differenziazione (o secondo un modello epigenetico e disontogenetico, una mancanza di differenziazione) non era stato considerato, sebbene è una proprietà principale di quasi tutti i tipi di cancro, come in modo appropriato enfatizzato da alcuni autori che hanno ritenuto questo fenomeno una primaria ed essenziale discriminazione tra i tumori benigni e maligni, supportata da una misurabile espressione di tutte le categorie di geni e come un importante indice diagnostico per alcuni tumori. Secondo questa via l'SMT ha preso la sua definitiva forma in accordo al fatto che il cancro è la conseguenza di attacchi, in una o più cellule somatiche, di mutazioni stocastiche in alcuni geni chiave, responsabili del controllo della proliferazione cellulare, del programma di morte cellulare (apotptosi) e del DNA Repair, per esempio: oncogèni e geni oncosoppressori. Nell'SMT uno può discernere la trasposizione, a livello cellulare, del classico modello evoluzionistico neo – Darwiniano: tra la miriade di mutazioni che continuamente danneggiano il nostro DNA, alcune sono capaci di conferire ad un clone cellulare un vantaggio selettivo diretto alla prevalenza e stabilizzazione del clone canceroso. La SMT ancora interpreta l'aumento dei tumori umani nelle società post – industriali, caratterizzate da un significativo allungamento della durata di vita: la teoria assume che il DNA gradualmente si destabilizza con l'età avanzata, in conseguenza dell'accumulo di danni da stress ossidativo.

Punti di caduta della Teoria SMT. *I punti di caduta della SMT sono pervenuti in modo vario e significativo sebbene non ancora abbastanza per indurre i suoi sostenitori a riconoscere i suoi limiti. In primo luogo, in molti casi il cancro appare come il risultato di un complesso processo che interessa un intero tessuto: molti carcinogeni inizialmente agiscono attraverso la distruzione delle normali interazioni*

che si fanno spazio tra le cellule nel parenchima e nello stroma. Le mutazioni genetiche, sebbene dannose in modo vario, sono in questo modello non direttamente responsabili dello sviluppo di una neoplasia, rappresentando, invece, un epifenomeno non correlato alla causalità del cancro. Molti di questi punti di caduta dell'SMT traggono la loro origine, come potremo meglio vedere, in più recenti teorie del cancro come una conseguenza dello sviluppo distorto di un intero tessuto. E' innegabile che l'SMT erra nel riconoscere il ruolo chiave del microambiente: stroma, cellule endoteliali, macrofagi attivati ed i tessuti circostanti; oppure lo sviluppo distorto in conseguenza dell'azione del tessuto neoplastico. Altri argomenti contro l'SMT derivano dal fatto che da un lato è sempre possibile dimostrare l'esistenza di specifiche mutazioni in definitiva in un ben definito tipo neoplastico, non una chiara relazione tra le mutazioni e la progressione del tumore. Addirittura, nel modello classico Vogelstein del cancro del colon, nessuna mutazione è necessaria e sufficiente a determinare la transizione da uno ad un altro stadio della progressione neoplastica. Pertanto, l'SMT non è in grado da parte sua di chiarire adeguatamente l'azione dei carcinogeni non mutageni, e neppure di spiegare in modo adeguato molti complessi di fenotipi di tumore e di processi ancerogeni. Anche se addirittura le mutazioni stocastiche sono state riconosciute come la fonte primaria della instabilità genomica nel cancro, un'ipotesi alternativa ben conosciuta suggerisce che l'aneuploidia è la causa principale della instabilità genomica, piuttosto che una semplice conseguenza di un processo maligno (una tesi già proposta da Boveri più di cento anni fa). Alcune ricerche hanno documentato sia la più precoce evenienza di aneuploidia nelle cellule neoplastiche mancanti di mutazioni sia la più precoce evenienza di tumori in sindromi caratterizzate da anormalitù del cariotipo (trisomia, disomia). Potremo citare il caso che la Sindrome di Down è caratterizzata da aumentati tumori di tipo, localizzazione, e specie, che sono meglio interpretati come un prodotto di uno sbilanciamento geno-

mico che come il risultato di mutazioni stocastiche. Anche in questo caso le mutazioni e le aberrazioni cromosomiche di varie specie e tipi, più o meno specifiche per le differenti forme di cancro, potrebbero essere considerate una conseguenza piuttosto che una causa di cancro. Ancora ragionando contro la SMT, ed a favore di un modello di induzione diretta di mutamenti adattativi genetici ed epigenetici attraverso informazioni provenienti dall'ambiente, c'è l'enorme prevalenza di processi neoplastici interessanti i tessuti esposti in modo persistente agli inquinanti (cute, apparato polmonare, gastrointestinale, epiteliale uterino) e/oppure sollecitati dalla continua esposizione a tali agenti a darne conferma (senza contare tutto il sistema immunitario e neuroendocrino). Queste considerazioni unitamente considerate riducono la validità dell'SMT che è gene- centrica ed esplicitamente stocastica, diminuendo almeno in principio ogni diretto ruolo causale dei fattori ambientali nella carcinogenesi. La SMT è parzialmente indebolita dagli studi epidemiologici che, in modo crescente (e con migliore qualità) dimostrrano una continua accresciuta frequenza di tumori nelle popolazioni esposte a bassi livelli di molti agenti non ben spiegati dall'aumento dell'età media delle popolazioni oppure da migliorate tecniche diagnostiche; analoghi trends per le malattie mediate dal sistema immunitario, endocrine e metaboliche, neurovegetative che sono più chiaramente correlate a modifiche dell'ambiente e degli stili di vita; una ampia variazione di incidenza di diversi tumori (e di malattie croniche in generale) in differenti regioni del mondo mostrano essere correlate a stili di vita particolari ed agenti tossici, particolarmente attraverso catene alimentari, piuttosto che alla predisposizione genetica; un aumento di tumori e di malattie infiammatorie croniche e degenerative in zone interessate da alta incidenza di inquinamento ambientale; il significativo aumento del cancro dei bambini durante gli ultimi 40 anni, che in modo radicale contraddice la carcinogenesi come fenomeno dovuto ad accumulo stocastico di mutazioni. Sotto questo riguardo, tra moltissimi dati epidemiologici

allarmanti, si registra un incremento annuale del 2 % nei tumori infantili come stabilito dal recente progetto ACCIS, un monitoraggio in larga scala condotto dalla IARC, utilizzando 63 Registri di tumori per tutta l'Europa. Pertanto, l'età del picco di incidenza nei bambini avviene durante i primi anni di vita, nella infanzia, ed almeno i primi stadi dei processi neoplastici sono già presenti all'epoca della nascita. L'importanza degli eventi genetici in utero è stata a lungo sospettata, per molti anni, sulla base di studi di correlazione su gemelli con leucemia. Che alcuni casi di leucemia originano nell'utero materno è stato anche mostrato da studi genetici da campioni di sangue (carte di Guthrie) prelevati da bambini che successivamente avrebbero potuto sviluppare leucemia, corrispondendo traslocazioni e sequenze di geni alla fusione di geni più tardi ritrovate nei blasti leucemici. Pertanto, traslocazioni pro-leucemichee cloni pro- leucemici sono stati ritrovati in feti con una maggiore frequenza piuttosto che incidenza di leucemia: i comuni geni di fusione leucemici, TEL-AML1 t (12;21) (p12; q22) oppure AML1- ETO t (8; 21) (q22q22), sono stati ritrovati nel sangue del cordone ombellicale con una frequenza 100 volte più alta che il corrispondente rischio di leucemia. Questo fatto è usualmentye interpretato come evidenza del fatto che la traslocazione non necessariamente causa un inizio di leucemia, che potrebbe richiedere eventi genetici addizionali durante il periodo post- natale. Una interpretazione ugualmente interessante porta ad ipotizzare che meno dell' uno per cento che ' produce ' una traslocazione svilupperà una leucemia, la traslocazione è un attivo, potenzialmente positivo, mutamento genetico adattativo, per esempio una risposta alla esposizione ad un tossico nell'utero materno.

Verso un nuovo modello di cancerogenesi. *E' evidente che tutti questi dati epidemiologici – soprattutto le costantemente aumentate incidenze di cancro negli ultimi cento anni (specialmente tra i più giovani) ed il globale cambiamento del*

carico di patologie verso le malattie croniche (endocrino-metaboliche, infiammatorie, immunologiche, nervose dell'età dello sviluppo, neurodegenerative, tumorali, etc) - potrebbero essere meglio spiegate attraverso l'accresciuta discrepanza di pertinenza epigenetica nella programmazione tissutale (Teoria dell'Origine dell'Età dello Sviluppo della Salute e della Malattia (DOHaD), piuttosto che da mutazioni genetiche stocastiche. Tali rilevanti modifiche di interesse epidemiologico sono di gran lunga più coerenti con modifiche di interesse epigenetico, indotte dall'ambiente e dal microambiente, che avvengono secondo ordini di grandezza più frequentemente che la sequenza di modifiche del DNA. La instabilità genomica anche è attualmente meglio concepita come il risultato di mutamenti epigenetici (con una gamma di variazioni dalla ipometilazione del DNA e e la mobilizzazione per retrotrasposizione, l'ipermetilazione delle isole di CpG ai geni soppressori e promotori dei tumori, mutamenti del sistema del micro RNAs) indotti da persistenti stressors, piuttosto che una conseguenza di mutazioni stocastiche. Per fare il punto brevemente, la SMT è basata sul modello lineare di informazione genomica creato dai biologi molecolari negli anni Sessanta; in cui la parte fondamentale del genoma è costituita da geni - sequenze ordinate di nucleotidi concepiti come singole entità distribuite in modo casuale lungo la catena del DNA che compone il genoma umano – considerati come determinanti chiave di forma e di funzione. L'adattamento semplice a questo modello è costituita dall'idea che mutazioni stocastiche del DNA potrebbero determinare il destino maligno delle cellule attraverso il danno di alcuni geni – chiave (oncogèni e geni oncosoppressori) che codificano per proteine deputate al controllo del ciclo cellulare, alla differenziazione, a ricevere e processare segnali dall'ambiente esterno, all'apoptosi. Molte di queste ipotesi associate con questo approccio molecolare- riduzionista non sono da lungo tempo accettate dagli scienziati: la scoperta dello splicing alternativo del DNA con relativi articoli pubblicati, la modifica della piccola regolazione dell'RNAs e della pro-

teina post- translazionale aggiunge livelli di complessità che non sono controllati dai geni; l'epigenetica ha scardinato il dogma centrale che l'informazione genetica ha un flusso unidirezionale, spingendo tutti a riconsiderare in modo critico il ruolo del DNA e i correnti modelli evoluzionisti e patogenetici. Il genoma è maggiormente e più maggiormente considerato come una complessa, composita e dinamica ' frame ' molecolare, in cui il DNA è sia uno stabile componente (ereditario), e modificabile in risposta a segnali proveniente dall'ambiente. Il ' classico ' modello di DNA come un programma di Solo Memoria di Istruzione (ROM), soggetto a modifche solo attraverso copia errata ed accidentale (mutazioni casuali), si è andato sostituendo con un modello dinamico di genoma, che è una sorta di Istruzione Scritta (RW) di Deposito di Dati, che non utilizza solo le istruzioni codificate ma in modo incessante riceve ed elabora segnali, modificando in modo reattivo il suo software (l'epigenoma) e, nel medio – lungo termine, il suo harware (DNA). In un tale contesto, i modelli di carcinogenesi stanno cambiando pertanto, ed il cancro è vieppiù considerato , come una complessa, malattia sistemica a partenza dalle cellule staminali piuttosto che da ben differenziate cellule somatiche tissutali ed interessante l'intero tessuto, se non l'intero organismo. L'informazione provenendo dall'ambiente (ed in modo particolare dal microambiente cellulare) è attivamente processato dal ' software ' epigenetico delle cellule staminali (ancora caratterizzata dal grande sviluppo di ' plasticità ') spingendo queste in una attiva, responsiva e potenziale via adattativa. In tale prospettiva, la carcinogenesi potrebbe essere considerata un processo adattativo e evoluzionistico/ ontogenetico: il prodotto di un processo di differenziazione andato distorto piuttosto che una mancanza di differenziazione da mutazioni genetiche casuali. In un tale ' contesto evoluzionistico ' i piccoli cambiamenti molecolari (mutazioni, traslocazioni, duplicazioni, etc.) con la potenziale trasformazione della cellula potrebbero essere considerati (in ontogenesi come in filogenesi) come eventi potenzialmente adattativi, piuttosto che semplici

mutazioni stocastiche e / o aberrazioni cromosomiche. Al riguardo, il più emblematico esempio è rappresentato dalle traslocazioni: considerate secondo l'SMT come ' aberrazioni cromosmomiche ', questi riarrangiamenti tra le regioni codificanti e/ oppure di controllo in differenti cromosomi sono state sempre correlate a particolari esposizioni e producono – come abbiamo in precdenza visto nel contesto di leucemie infantili – effetti specifici e significativi. Non è possibile riesaminare qui questo assunto in dettaglio, ma rammentare ciò che avviene nelle aree con persistente inquinamento, come a Seveso (Italia), dove decadi dopo l'incidente industriale che ha provocato il rilascio di diossina con contaminazione ambientale sopra un'area ampia, molti residenti hanno mostrato un alto numero di traslocazioni 14:18 (tipiche di linfoma follicolare). La medesima traslocazione è frequente durante le applicazioni per lungo tempo di pesticidi. Questa è una chiara evidenza che non è l'agente chimico che determina direttamente la specificità del cambiamento del genoma, ma la reazione attiva del genoma è essa stessa dovuta al mutamento dell'ambiente. Se noi consideriamo che in questo, come nelle altre translocazioni pro – leucemia o pro- linfoma, un oncogène (BCL – 2 – un gene anti apoptoico, fisiologicamente attivato nella memoria delle popolazioni di linfociti e nei B linfociti ' immortalizzati ' dal virus di Epstein Barr) è costantemente attivato a causa di un giustapposto aumento di sequenza del gene che codifica per la catena pesante, l'ipotesi della traslocazione come mutamento genomico attivo, adattativo (potenzialmente difensivo), non semplice ' aberrazione cromosomica ', acquista un significato più grande.

Un nuovo paradigma della cancerogenesi: dalla genetica alla epigenetica. *Coloro che aderiscono al paradigma delle mutazioni stocastiche e più generalmente ad un modello lineare e gene-centrico del DNA, hanno evidentemente qualche difficoltà ad accettare un modello di cancerogenesi in cui il ' flusso di informazioni ' proviene dal*

microambiente al DNA, geni costantemente necessitati essere rivelati ad operare una scelta ' off ' e ' on ' e laddove la regolazione della espressione genica non è regolata dal DNA, ma da molti sistemi reticolari che reagiscono alla informazione dell'ambiente. In un tale modello sistemico non lineare l'ambiente potrebbe essere considerato come una continua fonte di informazioni interagenti con le cellule, che forzano il loro epigenoma ad adattarsi: la ' trasparenza ' della cromatina per i fattori di trascrizione essendo largamente un un materiale della struttura del nucleosoma, dinamicamente modulata dalla metilazione dell'istone, dalla acetilazione, e dalla fosforilazione. In questa ultima decade la ricerca sul cancro ha dato rilievo al preminente ruolo di una alterata regolazione epigenetica della espressione del gene. Nel 2006, Feinberg ed altri hanno suggerito che l'epigenetica e la genetica potrebbero essere combinate a raggiungere una migliore comprensione del cancro, che costituisce il prodotto finale di ' un disturbo policlonale epigenetico delle cellule staminali progenitrici, mediato da geni progenitori del tumore '. Questo più recente paradigma di ' rottura' ha guadagnato da allora grande diffusione, come è divenuto evidente che le epimutazioni possono comportare anormalità genetiche, e che avvengono spesso all'inizio nello sviluppo di un tumore, rapprentando l'adattamento delle cellule a stress ambientale. La metilazione aberrante dei geni che controllano il ciclo cellulare, la proliferazione cellulare, l'apoptosi, la metastatizzazione, la resistenza ai farmaci e lo scambio di segnali tra le cellule, è stata rinvenuta in molti tipi di cancro. Recenti progressi di studio sulla analisi nell'intero genoma del metiloma hanno messo in evidenza numerose regioni differentemente metilate, le funzioni delle quali restano in grande parte sconosciute. D'altra parte, come regola generale, noi possiamo verificare che nelle cellule cancerose e pre-cancerose, l'ipometilazione globale del DNA (in modo particolare le seguenze regolatorie), conduce alla instabilità genomica, ad una diminuizione dello stampo (LOI), alla attivazione e mobilizzazione di retrotransposomi, alla trascrizone di proto- oncogèni, e di altri geni

che codificano per proteine interessate alla instabilità genomica ed alla metastatizzazione. Laddove, d'altra parte, l'ipermetilazione delle sequenze di vari geni soppressori di tumore (TSGs) blocca la trascrizione di siti che trasportano la trascrizione, causando il loro silienziamento trascrizionale. Pertanto, la recente analisi del genoma del cancro ha identificato un impressionante e crescente numero di enzimi epigenetici che sono disregolati in molti tipi di cancro, laddove moltissmimi (sebbene non tutti) gli miRNAs sono sotto-espressi e che sono stati messi a confronto con i tessuti normali. Infine, alcuni esperimenti hanno dimostrato che anche con una singola discendenza, possono essere identificati diversi meccanismi di espressione di mRNA che riflettono un estensivo range di meccanismi di trasformazione, per questo motivo supportando l'idea che ' i meccanismi di espressione di 'mRNA' codificano la storia dello sviluppo del cancro umano'. Un'altra importante scoperta di alcuni anni or sono ha contribuito al rovesciamento del punto di vista tradizionale che il cancro si sviluppa sempre in uno stadio a mò di scalata nella progressione. In almeno uno in quaranta casi (del comune tipo) il genoma può essere frantumato in centinaia di frammenti in una singola ' catastrofe ' cellulare, che danno libero corso a mutazioni su larga scala. Questo nuovo modello di riarrangiamento massivo acquistato in un singolo evento ' cataclisma 'è stato soprannominato cromotripsi e rappresenta una sorta di ' crisi ' dell'intero sistema genomico: qualcosa di molto differente dal lento e graduale accumulo di mutazioni descritte nell'SMT. Tale evidenza in modo ovvio richiede l'accettazione di un radicale nuovo modello del genoma, considerato come un unitario e completo, dinamico e responsivo intreccio molecolare, direttamente ed incessantemente responsivo alle informazioni che provengono dal (micro)ambiente. In un tale modello epigenetico (l'ipometilazione globale del DNA, l'ipermetilazione delle sequenze promotrici dei geni oncosoppressori di tumore, la globale disregolazione del miRNAs, l'instabilità genetica o genomica, la mobilizzazione di sequenze di transpo-

sizione) e le mutazioni cromosomiche (translocazioni) potrebbero essere considerate come tappe di un errata o distorto processo evoluzionistico (adattativo ed essenzialmente difensivo), determinante la progressione di un cancro. In un tale contesto, le modifiche epigenetiche sono il meccanismo principale attraverso cui le cellule convertono l'informazione che proviene dall'ambiente verso alterazioni feno-tipiche. Questo anche asseconda gli studi che rappresentano il cancro come il risultato di aneuploidia e conseguente instabilità genetica e cromosomica, indipen-dentemente dalle mutazioni del gene. Infine, il processo neoplastico è considerato essere la conseguenza di persistente stress ambientale.

Differenti teorie nella carcinogenesi: un punto di partenza semplificato. *A questo punto noi dobbiamo cercare se c'è una teoria della oncogenesi abbastanza forte da contestare l'SMT. Vineis ed altri hanno in modo significativo portato chiarezza, suggerendo che le teorie della oncogenesi possono essere classificate riducendole a due modelli, per esempio: 1) alcuni mutamenti biologici nelle cellule soltanto possono condurre alla malignità; 2) mutamenti nella matrice dello stroma extracellulare sono necessari per l'evoluzione maligna. Confidando su questo semplice schema, noi possiamo stabilire che se l'SMT è il prototipo del primo modello, potremmo considerare nella seconda classe ogni teoria che riconosce il cancro come una malattia dell'intero tessuto (organismo): per esempio ' epigeneticamente indotto da informazioni che provengono dal microambiente che sono:*

- *Sufficientemente resistenti;*
- *Riconosciute come potenzialmente dannose da parte del tessuto delle cellule staminali (fisiologicamente predisposte alla riparazione ed al rimodellamento del tessuto medesimo);*

- *Capaci di spingere il genoma di queste cellule ad implementare processi potenzialmente reattivi e di difesa: per prima cosa, di tipo epigenetico (ipometilazione in larga scala del DNA ed attivazione della ‘ retrotra - sposizione ‘, ipermetilazione ristretta a sequenze promotrici dei geni onco-soppressori, etc.), poi translocazioni genetiche e cromosomiche).*

Evidentemente, in questo contesto, le migliaia di mutazioni stocastiche che caratterizzano la maggior parte delle linee cellulari neoplastiche e che indubbiamente giocano un importante ruolo nel loro sviluppo e nella loro stabilizzazione potrebbero essere considerate come una conseguenza, piuttosto che come causa di questa attivazione epigenetica e della conseguente (progressiva) instabilità genomica.

La teoria del riposo embrionale e la teorie di “ campo “ del cancro. *E’ interessante, a questo punto, ricordare che l’idea del cancro come malattia disontogenetica originantesi nelle cellule staminali (le ‘ rimanenti cellule del tessuto embrionario ‘ dotate di potenziale enormemente riparativo, ma anche capaci di differenziarsi secondo molte vie, in dipendenza delle informazioni che pro- vengono dal microambiente) era stata originariamente proposta più di cento anni fa da alcuni patologi tedeschi. Questa è stata la teoria del cancro di riposo embrionale, che ha definitamente rappresentato un perfetto modello di carcinogenesi della seconda classe, come classificata in precedenza. Osservando i tessuti cancerosi con il microscopio, Virchow ed altri patologi ben conosciuti hanno notato una similiarità tra il tessuto embrionale ed il tessuto canceroso, ed hanno suggerito che i tumori provengono dalle cellule simil – embrionali. Su questa base, alcuni successori di Virkow hanno formulato la teoria che i tessuti adulti contengono cellule embrionali rimanenti dormienti che potrebbero essere attivate fino a diventare cancerose. Cosa rimarcabile per quell’epoca,*

l'ipotesi trigger (colpo di grilletto) del processo canceroso avrebbe potuto essere una modifica nell'ambiente, uno ' squilibrio' nel tessuto circostante, che avrebbe indotto queste cellule rimanenti embrionali a riprendere la proliferazione ed a produrre masse di cellule che rassomigliano al tessuto fetale (teoria del campo). Virtualmente tutte queste ricercatori erano consapevoli che il ' campo ' (il tessuto microambientale) gioca un ruolo chiave nella genesi del cancro. Conheim ha ipotizzato che il carattere benigno oppure maligno di un tumore dipende dal comportamento della risposta dell'organismo; Ribbert nel 1904 ha proposto che il fattore critico per la espressione del fenotipo maligno delle cellule è il loro isolamento da un normale controllo dell'ambiente. Pertanto, fin da allora eper molti anni, è stata riconosciuta una relazione tra i sistemi di sviluppo embrionale e l'accrescimento tumorale, ed, in modo più specifico, tra i meccanismi cellulari di accrescimento normale e di abnorme differenzazione nel cancro. In effetti, il paradigma di base della embriologia, l'idea che gli attribuisce struttura e coerenza, è stata che il campo morfogenetico, il primo postulato di Boveri, che designa le aree di informazione embriologica, è strettamente correlato ai substrati fisici. I componenti di questi campi creano una trama di interazioni tali che ogni cellula potrebbe essere definita dalla sua posizione secondo il suo campo. Similmente ad un campo elettromagnetico, il termine denota sia relazioni di informazioni che di situazione locale.

L'abbandono e la rinascita delle teorie embrionale della oncogenesi. *D'altra parte attraverso gli ultimi duecento anni, la teoria del sonno embrionaleq è stata generalmente screditata, contemporaneamente con l'abbandono di Morgan e di altri biologi del contesto embriologico della evoluzione in favore del contesto genetico. Morgan, che è stato un tempo secondo solo a Child nel riportare nella sua pubblicazione sui campi, fino a giungere a considerare tale lavoro ' vecchia moda e*

non buona scienza': egli era convinto che i genetisti avrebbero portato la biologia evoluzionistica fuori della storia naturale nella ' obiettivitò' nel contesto delle evoluzionistica attraverso e tra le ricerche sul cancro. In qualche modo il concetto di ' campo di cancerizzazione ' era stato reintrodotto nel 1953 da Slaughter, che ha scoperto l'esistenza di tessuto istologicamente anormale intorno alle cellule del carcinoma squamoso orale ed ha spiegato in questo modo lo sviluppo di mutipli tumori primitivi e localmente cancro ricorrente. I sistemi di organo in cui il campo della cancerizzazione è stato descritto si da allora sono: capo e naso (cavità orale, orofaringe e laringe), polmone, vulva, esofago, cervice, mammella, cute, colon e vescica. In modo concorrente, gli studi sul teratocarcinoma hanno condotto ad una riaffermazione della teoria del sonno embrionale, nella forma della teoria delle cellule staminali all'origine del cancro. Più recentemente, le scoperte di biologia molecolare (tecniche di amplificazione del DNA, immunoistochimica, ibridazione in situ) hanno supportato un modello di carcinogenesi in cui lo sviluppo di un campo con cellule geneticamente e moderatamente alterate giuoca un ruolo centrale: perdita di eterozigosi (LOH , alterazioni microsatellitari, instabilità cromosomica, e perdita della espressione (oppure mutazioni) dei geni soppressori del tumore (soprattutto il gene TP53) sono i ' markers' caratterizzanti utilizzati.

La grande lezione del teratocarcinoma e la teoria del cancro delle cellule staminali.

Il modello migliore per spiegare le origini dello sviluppo e le implicazioni di una distorta differenziazione nel cancro è il teratocarcinoma, un tumore maligno caratteristicamente contenente cellule staminali indifferenziate e cellule conosciute come carcinoma embrionale (EC) cellule che sono la parte maligna della cellula staminale embrionale (ES) derivate dalla massa interna dell'embrione allo stadio di blasticisti – con elementi differenziati di molti tipi di cellule. Così primariamente nel 1907 alcuni scienziati hanno notato che le cellule del teratoma potrebbero

differenziarsi in normali tessuti somatici, composti di normali strati germinali embrionali. Nel 1960 è stato osservato che, nel teratocarcinoma, le cellule staminali non sono solo generate più delle cellule staminali ma anche come cellule differenziate che conducono a tessuto non tumorigeno. Nel 1980 è risultato chiaro che il trapianto di cellule staminali pluripotenti o di cellule staminali embrionali nei mammiferi adulti frequentemente conducono all'accrescimento di un teratoma, che può esitare in un teratocarcinoma maligno. D'altra parte, in modo intrigante collocandosi le cellule del teratocarcinoma nel più precoce stadio di mammiferi della blastocisti di mammiferi adulti, essi viaggiano incorporati nella massa cellulare, generando tessuti normali (che includono le gonadi) in individui che risultano a mosaico dalla loro manipolazione. Questo significa che, in generazioni successive, il normale assetto potrebbe risultare da cellula che in precedenza era prevista come una cellula del cancro. Il microambiente era punto centrale nella scoperta di questo paradigma. L'origine del teratoma è apparso essere una dissonanza , una mutuale ' incomprensione' tra le cellule giovani donatrici e le cellule adulte intorno (soprannominate nicchie) del ricevitore. In alcuni successivi esperimenti, le cellule normali germinali che sono diventate cancerose, hanno mostrato il potere di ritornare ad essere cellule normali se poste in tessuti embrionali, ciò che ha confermato che il ' campo 'dove le cellule normali erano localizzate aveva stabilito il loro normale o maligno potere. Le questioni principali a questo punto sono state: è il teratocarcinoma un modello solo di eccezione nella carcinogenesi ? Se il processo di carcinogenesi è, in sostanza, lo sviluppo ontogenetico andato ' storto' , che cosa sono i segnali molecolari, per esempio il processo fisiologico induce il processo di differenziazione corretta (e possiamo noi utilizzare questi per ottenere la reversibilità di un processo neoplastico)? E' possibile stabilire un sistema di modello sperimentale per studiare se le cellule maligne possano essere riprogrammate per ritornare indietro a ' cellule normali ' che manifestano un normale controllo dell'ac-

crescimento ? Virtualmente tutti gli studi condotti nell'ultimo cinquantennio per dare risposta a questi interrogativi hanno riportato risultati consistenti, sintetizzati come segue:

- la causa principale del cancro è il blocco nel programma di differenzioazione cellulare (il 'marchio', inespiegabilmente negato dai maggiori teorici dell'SMT);

- la strada migliore per ridurre il rischio di cancro potrebbe essere la rimozione di questo blocco della differenziazione ed agire su programmi che sono ' il capovolgimento dei meccanismi di trasformazione neoplastica';

- l'induzione della differenziazione dalle normali molecole di segnalazione (citochine., etc.) configura una soppressione epigenetica del tumore che baipassa le anomalie genetiche nelle cellule tumorali;

- in questa maniera le cellule cancerose possono ristabilire i distorti circuiti molecolari e capovolgere diversi processi che risultano nei tumori (instabilità cro – mosomica, translocazioni, attivazione degli oncogèni e perdita dei geni oncosoppressori tumorali.

Il primo sistema di coltura cellulare in cui le normali cellule ematopoietiche sono state programmate per sviluppasi, in presenza di cellule riproduttive, in differenti linee cellulari è stato stabilito cinquanta anni or sono. E' divenuto presto evidente che gli induttori di cloni cellulari ematopoietici, presenti in medie condizioni, erano prodotti da cellule riproduttrici: questo ha permesso la identificazione, purificazione e clonaggio genetico delle principali citochine regolatrici della emopoiesi. E' stato anche dimostrato che, ad appropriate localizzazioni in vivo, le cellule staminali ematopoietiche potrebbero differenziarsi in cellule gliali, muscoloscheletriche, epatiche ed epiteliali; mostrando considerevole plasticità e capacità di riprogramma-

re la propria espressione genica in risposta a esatta combinazione dei segnali di ' nicchia '.

Dal 1990, i principi di questa teoria delle cellule staminali del cancro è stata chiaramente stabilita. D'altra parte, per lungo tempo le cellule staminali del teratocarcinoma è stata considerata essere una eccezione alla regola; ed i risultati di studi sui cancerogeni chimici sono stati utilizzati come supporto della SMT e della sdifferenziazione, piuttosto che un epigeneticamente indotto e reversibile blocco nei programmi di differenziazione con il potenziale di ribaltare molti tipi di cancro. Solo di recente alcuni scienziati sono ritornati alla teoria del sonno embrionale ed alle teorie del campo, ricordandoci che ' l'istogenesi avviene durante lo sviluppo embrionale e fetale come un processo ordinato regolato da interazioni cellula a cellula secondo i ' campi morfogenetici '. In particolare, descrivendo il cancro come un fenomeno emergente risultando da un difetto della interazione cellule e tessuti, Soto e Sonnenschein hanno edificato la Teoria Tessutale della Organizzazione del Campo (TOFT) della carcinogenesi, asserendo che il ruolo causale dell'SMT sulla carcinogenesi è ' sostanzialmente indeterminato se non praticamente falsificato '. L'originale sonno embrionale, la cellula staminale e le teorie della TOFT del cancro sono basate su quattro principali concetti: il cancro insorge dalle cellule staminali che sono presenti in tutti i tessuti fino dai primi stadi dell'ontogenesi; l'oncogenesi rappresenta l'ontogenesi distorta; i tumori sono composti dello stesso tipo di cellule come cellule normali tessutali staminali, amplificando e terminando il passaggio a cellule differenziate; alcuni persistenti segnali di stress innesacano la trasformazione maligna di queste cellule. Tutti i dati e le teorie esposte in precedenza ci conducono a proporre una interpretazione del cancro come un processo para-fisiologico (reattivo, difensivo, riparativo, adattativo) che diventa patologico a causa della persistenza di qualche tessuto induttore e/o innesco ambientale e della graduale acquisi-

zione attraverso le cellule di qualche lineamento necessario ma potenzialmente pericoloso. Il blocco nei programmi di differenziazione si manifesta essere fondamentale alla carcinogenesi.

Regressione del tumore: compito epigenetico. *In modo critico, tutte queste teorie non – SMT considerano il cancro come un processo potenzialmente reversibile alla estensione che il ' campo ' è nuovamente diretto a portare correttamente segnali epigenetici (in pratica segnali di corretta ontogenesi) alle cellule ' disturbate ' dal processo di trasformazione maligna. In sintesi: per 40 anni noi abbiamo riconosciuto che un blocco dei programmi di differenziazione cellulare è un fondamentale difetto nelle popolazioni delle cellule tumorali; per 30 anni abbiamo ritenuto che questo blocco può essere risolto, in almeno alcuni casi, fornendo la corretta ' informazione ' (segnali di differenziazione) al tessuto; 10 anni or sono abbiamo scoperto alcuni meccanismi epigenetici che permettono l' 'inversione ' del fenotipo neoplastico. Infatti la migliore evidenza che il cancro potrebbe essere considerato in primo luogo una malattia epigenetica, dovuta ad alterazioni del programma di differenziazione e proliferazione (reattiva, adattativa, cambiamenti di difesa nella espressione dei geni) piuttosto che dovuto a mutazioni stocastiche del DNA, perviene da diversi approcci sperimentali e clinici di una apparente ' inversione ' del fenotipo neoplastico, ottenuto sia da fattori fisiologici della differenziazione cellulare (citochine ed altre molecole di segnale, microRNAs), oppure framaci, senza neppure correggere le anomalie genetiche. Come recentemente stabilito da alcuni scienziati pionieri in questo campo di ricerca, attraverso la promozione di tale inversione del fenotipo da maligno a non maligno, ' l'epigenetica vince sopra la genetica '.*

Cancro: una terapia della differenziazione cellulare ? *Se accettiamo che il cancro proviene dallo stesso tessuto di provenienza della cellula staminale e dalla cellula*

pro-genitrice - attualmente una versione moderna della teoria del sonno embrionale – poi una grande aspettativa potrebbe essere trattare il cancro attraverso l'induzione della differenziazione nelle cellule staminali cancerose: in una tale prospettiva la terapia della differenziazione potrebbe errere definita come una strategia mirata alla induzione della riattivazione del programma endogeno di differenziazione e, per questa via, la maturazione delle cellule cancerose e la inversione del fenotipo tumorale. L'idea della trasformazione del tumore verso cellule benigne come un potenziale trattamento per i pazienti con il cancro era stata in principio suggerita nel 1961 da Pierce come era stata osservata nel suo laboratorio una differenziazione di teratocarcinoma. Negli anni Settanta ed Ottanta diversi reports pioneristici hanno affrontato con forza il potenziale di questa strategia come un approccio terapeutico per i tumori ematologici. La definitiva trasformazione di questa idea ad una reale pratica clinica è stata realizzata nel 1984, rendendo grazie all'utilizzo successivo di acido trans- retinoico (ATRA) in un trattamento della leucemia promielocitica acuta (APL) che ha trasformato questa letale malattia in una molto curabile forma di leucemia. Nelle nuove due ultime decadi il progresso nel l'indurre il meccanismo di differenziazione e agenti di induzione dello sviluppo della differenziazione ha indotto gli scienziati a riconoscere che l'abnorme sviluppo del programma di differenziazione potrebbe essere ricostituito per via epigenetica a riguadagnare il normale funzionamento attraverso la reintroduzione della differenziazione associata a fattori di trascrizione, oppure attraverso la differenziazione di CSCs con normali citochine, comprendenti IL-6, IL-1, GM –CSF ed IL – 3 e/oppure agente come l'acido retinoico (RA, Vitamina A) ed in particolare ATRA. I diversi cloni delle cellule cancerose hanno differenti bloccchi nella loro ca – pacità di essere indotte a subire la differenziazione. Questo non è strano, come molti esperimenti hanno mostrato che ci sono differenti meccanismi della espressione dei geni per indurre la differenziazione, e che le modifiche genetiche

che reprimono l'induzione della differenziazione attraverso altri componenti utilizzando meccanismi alternativi. Gli esperimenti di trenta anni fa hanno mostrato che, dopo iniezione di cellule di leucemia mieloide nei feti del topo, le cellule cancerose subiscono una normale differenziazione verso granulociti maturi negli animali adulti apparentemente in buona salute, creando il concetto- base per la terapia della leucemia. Fin da allora poi molti studi hanno mostrato che un anormale programma di sviluppo nelle cellule leucemiche può essere ricostituito atttaverso una appropriata differenziazione che induce citochine, e che questa soppressione del tumore baipassa le anomalie genetiche nelle cellule tumorali. Diversi alri agenti chimici piuttosto che le normali citochine emopoietiche sono state mostrate indurre la differenziazione nelle cellule della leucemia mieloide e nelle cellule della eritroleucemia, comprendendo composti utilizzati nella chemioterapia del cancro, quali la citosina arabinoside, il metrotrexato, l'irradiazione e la terapia ormonale con glucocorticoidi. In modo interessante, se ad alte dosi, l'ir – radiazione e la chemioterapia uccidono le cellule inducendo apoptosi, a basse dosi possono indurre differenziazione. Altri composti che possono indurre differenziazione nelle cellule della leucemia includono l'insulina, il lipopolisaccardide batterico, esteri del forbolo promoventi il tumore e, come abbiami appena visto, l' acido retinoico (RA). In nessuno modo così, nessun agente inducente la differenziazione è stato visto avere un effetto comparabile nei tumori solidi al trattamernto di ATRA per APL. La ragione può essere legata fatto che APL rappresenbta una malattia di un semplice cariocita – " un cancro monogenico " in via principale, se non in modo esclusivo, " derivato dalla fusione di proteine PML/RARA responsabili della tumore-genicità – in cui la semplice inversione di un meccanismo è sufficiente ad invertire il fenotipo tumorale ed a costruire la strada della normale differenziazione; d'altra parte, moltissimi tumori solidi sono stati visti come tessuti aberranti contenenti una gerarchia di cellule originanti da CSCs. Per questo motivo, la terapia di un

singolo bersaglio non appare appropriata ad indurre una differenziazione terminale di tumori solidi e la ricerca di una combinazione e di terapie multi- bersaglio è molto più richiesta. Un recente articolo di Mack ed altri (2014) è un esempio stellare di un modello epigenetico nella cancerogenesi. Gli ependimomi sono tumori frequenti nella infanzia. La sequenza dell'intero genoma e dell'esone degli ependimomi cerebrali rivela una estremamente bassa percentuale di mutazioni. Per contro gli ependimomi sono caratterizzati da una specifico metilatore dell'isola CpG (essenzialmente consistente nel silenziamento della trascrizione di geni di differenziazione attraverso la trimetilazione del complesso repressore H3K27 Polycombv). E' suggestivo che il fenotipo metilatore positivo ependimoma è responsivo al trattamento epigenetico di metilazione sia del DNA che di H3K27, in vitro ed in vivo.

Conclusioni. *Curiosamente, una fondamentale caratteristica di tutte le cellule cancerose – la diminuita differenziazione - non è stata considerata dalla maggior parte degli esperti della ricerca sul cancro, come un patognomonico marchio del cancro, sebbene è comune in tutti i tipi di tumore. Per quasi 30 anni, la teoria della mutazione somatica, è restata la teoria prevalente sulla comparsa e progressione dei tumori, a dispetto di molti aspetti teorici e sperimentali e di dati epidemiolgici che la contrastano. Prima di tutto l'aumento di molti tipi di cancro nelle recenti decadi, par- ticolarmente negli organi e nei tessuti direttamente esposti agli agenti inquinanti o deputati alla difesa dell'intero organismo; lo stupefacente aumento del cancro nei fanciulli; l'alta variazione di incidenza di diversi tipi di cancro nelle diverse regioni del mondo: tutti contraddicono la validità di una teoria gene-centrica che può esplicitamente diminuire il ruolo causale dei fattori ambientali nella carcinogenesi. Alcune recenti critiche ed altri promettenti modelli alternativi di carcinogenesi hanno la loro origine nella più antica teoria che è in accordo con il fatto che il cancro potrebbe essere il prodotto di un distorto sviluppo tissutale. Nelle ultime decadi*

moltissimi studi hanno enfatizzato il preminente ruolo di un ambiente alterato (' segnali epigenetici ') nella regolazione della espressione genetica nella carcinogenesi, e sta risultando evidente che le modifiche epigenetiche generalmente innumerevoli al di là delle mutazioni genetiche avvengono più precocemente nelle prime fasi di cancerizzazione, significando in modo fondamentale l'adattamento delle cellule tessutali staminali al sostenuto e persistente stress ambientale. In una tale contesto una ipotesi più specifica di carcinogenesi è che soprattutto le modifiche epigenetiche (ipometilazione globale del DNA, l'permetilazione delle sequenze promotrici dei geni soppressori il tumore, la disregolazione in larga scala del miRNAs), le modifiche genetiche (instabilità genomica, la mobilitazione e transposizione di sequenze del DNA) ed alterazioni cromosomiche (translocazioni) potrebbero essere considerate come tappe di un errato o distorto processo di evoluzione (adattativo ed essenzialmete difensivo) che determina la progressione del cancro; invece di semplici ' aberrazioni genetiche e/o cromosomiche '. Ciò è un modello radicalmente differente di carcinogenesi, basato su un modello più realistico del genoma, essenzialmente un complesso, dinamico e responsivo sistema di un controllo epigenetico del DNA diretto dall'RNAs non codificante. In questo modello moltissime delle centinaia di mutazioni genetiche (variabilmente deleterie, trovate nei tumori avanzati) contribuiscono in modo critico a stabilire il fenotipo neoplastico; e potrebbero essere così considerati la conseguenza di una persistente (epigeneticamente indotta) instabilità genomica, non la attuale e primaria causa di cancro. Una prova conclusiva che il cancro è frondamentalmente una malattia epigenetica – che proviene da alterazioni della differenziazione cellulare e / o dalla alterazione del programma di proliferazione piuttosto che da mutazioni stocastiche – proviene da diversi studi sperimentali e dimostrazioni cliniche di ' regressione ' di alcuni fenotipi tumorali , ottenuti sia per fattori fisiologici della differenziazine cellulare (citochine ed altre molecole di segnale o di microRNAs), oppure da

farmaci, senza la correzione di anormalità genetiche. Ciò conduce ad un postulato finale, che le terapie epigenetiche (informazionali) potrebbero operare meglio che un inadeguato trattamento, oggi, per questa terribile malattia.

References 1. Vogelstein B, Kinzler KW (2004) Cancer genes and the pathways they control. Nat Med 10:789–799 2. Holland AJ, Cleveland DW (2009) Boveri revisited: chromosomal instability, aneuploidy and tumorigenesis. Nat Rev Mol Cell Biol 10:478–487. doi:10.1038/nrm2 3. Herrera LA, Prada D, Andonegui MA, Duen˜as-Gonza´lez A (2008) The epigenetic origin of aneuploidy. Curr Genomics 9:43–50. doi:10.2174/138920208783884883 4. Boveri T (1902) U¨ ber mehrpolige Mitosen als Mittel zur Analyse des Zellkerns. [Concerning multipolar mitoses as a means of analysing the cell nucleus.] C. Kabitzch, Wu¨rzburg and Verh. d. phys. med. Ges. zu Wu¨rzburg NF, Bd. 35 5. Boveri T (2008) Concerning The Origin of Malignant Tumours. Journal of Cell Science 121:1–84. doi:10.1242/jcs.025742. http://www.newworldencyclopedia.org/entry/Cancer#cite_note12 6. Nordling CO (1953) A new theory on the cancer-inducing mechanism. Br J Cancer 7:68–72. doi:10.1038/bjc.1953.8 7. Knudson A (1971) Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci USA 68:820–823 8. Feinberg AP, Vogelstein B, Droller MJ, Baylin SB, Nelkin BD (1983) Mutation affecting the 12th amino acid of the c-Ha-ras oncogene product occurs infrequently in human cancer. Science 220:1175–1177 9. Kinzler KW, Vogelstein B (1996) Lessons from hereditary colorectal cancer. Cell 87:159–170 10. Klein G (1981) The role of gene dosage and genetic transpositions in carcinogenesis. Nature 294:313–318 11. Rowley JD (1998) The critical role of chromosome translocations in human leukemias. Annu Rev Genet 32:495–519 12. Loeb LA (1991) Mutator phenotype may be required for multistage carcinogenesis. Cancer Res 51:3075–3079 13. Hanahan D, Weinberg RA (2000) The hallmarks of cancer. Cell 7(100):57–70 14. Hanahan D, Weinberg RA (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 4(144):646–674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013 15. Floor SL, Dumont JE, Maenhaut C, Raspe E (2012) Hallmarks of cancer: of all cancer cells, all the time? Trends Mol Med 18:509–515. doi:10.1016/j.molmed.2012.06.005 16. Delys L, Detours V, Franc B, Thomas G, Bogdanova T, Tronko M, Libert F, Dumont JE, Maenhaut C (2007) Gene expression and the biological phenotype of papillary thyroid carcinomas. Oncogene 26:7894–7903 17. Toma´s G, Tarabichi M, Gacquer D, He´brant A, Dom G, Dumont JE, Keutgen X, Fahey TJ, Maenhaut C, Detours V (2012) A general

method to derive robust organ-specific gene expressionbased differentiation indices: application to thyroid cancer diagnostic. Oncogene 31:4490–4498. doi:10.1038/onc.2011.626 18. Bertram JS (2000) The molecular biology of cancer. Mol Aspects Med 21:167–223 19. Croce CM (2008) Oncogenes and cancer. N Engl J Med 358:502–511. doi:10.1056/NEJMra072367 20. Kinzler KW, Vogelstein B (1997) Gatekeepers and caretakers. Nature 386(761):763 Field cancerizaon Hyperplasia Metaplasia Displasia Cancer ? Tissue stem cells Differenaon therapy Cancer stem cells (transit amplifying cells) Cancer hallmarks • Hypermethylaon of oncosuppressor genes • Global DNA Hypomethylaon (protooncogenes and mobile sequences acvaon) • miRNAs acvaon • Mutator phenotype • Mutaons in oncosuppressor genes (TP53) • LOH • Microsatellite alteraons • Chromosomal instability • Chromotripsis Environmental triggers Epigenec and genomic alteraons Fig. 2 Towards an epigenetic theory of cancer. Oncogenesis should be seen as ‘‘ontogenesis gone awry’’. In such a context tissue stem cells could be considered as a today equivalent of embryonic rests (see in the text: ‘‘Embryonic rest hypothesis’’); the main alteration is a maturation arrest in stem cells differentiation (rather than dedifferentiation); the main changes in the epigenetic and genomic landscape should be seen as responsive to aberrant signals coming from the environment and/or to abnormal interactions between the mesenchyme/stroma and the parenchyma/cells (see in the text: ‘‘TOFT—Tissue organization field theory’’) Mol Biol Rep 123 21. Nowell PC (1976) The clonal evolution of tumor cell populations. Science 194:23–28 22. Wodarz D (2005) Somatic evolution of cancer cells. Semin Cancer Biol 15:436–450 23. Vineis P (2003) Cancer as an evolutionary process at the cell level: an epidemiological perspective. Carcinogenesis 24:1–6 24. Vineis P, Berwick M (2006) The population dynamics of cancer: a Darwinian perspective. Int J Epidemiol 35:1151–1159 25. DePinho RA (2000) The age of cancer. Nature 408:248–254 26. Balducci L, Ershler WB (2005) Cancer and ageing: a nexus at several levels. Nat Rev Cancer 5:655–662 27. Gorbunova V, Seluanov A, Mao Z, Hine C (2007) Changes in DNA repair during aging. Nucleic Acids Res 35:7466–7474 28. Das K, Wu R (2008) A statistical model for the identification of genes governing the incidence of cancer with age. Theor Biol Med Model 5:7. doi:10.1186/1742-4682-5-7 29. Soto AM, Sonnenschein C (2004) The somatic mutation theory of cancer: growing problems with the paradigm? BioEssays 26:1097–1107 30. Van Regenmortel MH (2004) Biological complexity emerges from the ashes of genetic reductionism. J Mol Recognit 17:145–148 31. Sonnenschein C, Soto AM (2000) Somatic mutation theory of carcinogenesis: why it should be dropped and replaced. Mol Carcinog 29:205–211 32. Liotta LA, Kohn EC (2001) The microenvironment of the tumour-host interface. Nature 411:375–379 33. Kalluri R, Zeisberg M (2006) Fibroblasts in cancer. Nat Rev Cancer 6:392–401 34. Mbeunkui F, Johann DJ Jr (2009)

Cancer and the tumor microenvironment: a review of an essential relationship. Cancer Chemother Pharmacol 63:571–582. doi:10.1007/s00280-008- 0881-9 35. Maffini MV, Soto AM, Calabro JM, Ucci AA, Sonnenschein C (2004) The stroma as a crucial target in rat mammary gland carcinogenesis. J Cell Sci 117(Pt 8):1495–1502 36. Mueller MM, Fusenig NE (2004) Friends or foes—bipolar effects of the tumour stroma in cancer. Nat Rev Cancer 4:839–849 37. Radisky ES, Radisky DC (2007) Stromal induction of breast cancer: inflammation and invasion. Rev Endocr Metab Disord 8:279–287 38. Hu M, Yao J, Cai L, Bachman KE, van den Bruˆle F, Velculescu V, Polyak K (2005) Distinct epigenetic changes in the stromal cells of breast cancers. Nat Genet 37:899–905 39. Fiegl H, Millinger S, Goebel G, Mu¨ller-Holzner E, Marth C, Laird PW, Widschwendter M (2006) Breast cancer DNA methylation profiles in cancer cells and tumor stroma: association with HER-2/neu status in primary breast cancer. Cancer Res 66:29–33 40. Streubel B, Chott A, Huber D, Exner M, Ja¨ger U, Wagner O, Schwarzinger I (2004) Lymphoma-specific genetic aberrations in microvascular endothelial cells in B-cell lymphomas. N Engl J Med 351:250–259 41. Chen JJ, Lin YC, Yao PL, Yuan A, Chen HY, Shun CT, Tsai MF, Chen CH, Yang PC (2005) Tumor-associated macrophages: the double-edged sword in cancer progression. J Clin Oncol 23:953–964 42. Elenbaas B, Weinberg RA (2001) Heterotypic signaling between epithelial tumor cells and fibroblasts in carcinoma formation. Exp Cell Res 264:169–184 43. Sternlicht MD, Kedeshian P, Shao ZM, Safarians S, Barsky SH (1997) The human myoepithelial cell is a natural tumor suppressor. Clin Cancer Res 3:1949–1958 44. Soto AM, Sonnenschein C (2005) Emergentism as a default: cancer as a problem of tissue organization. J Biosci 30:103–118 45. Markey CM, Luque EH, Munoz De Toro M, Sonnenschein C, Soto AM (2001) In utero exposure to bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. Biol Reprod 65:1215–1223 46. Soto AM, Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C (2008) Does breast cancer start in the womb? Basic Clin Pharmacol Toxicol 102:125–133 47. Soto AM, Maffini MV, Sonnenschein C (2008) Neoplasia as development gone awry: the role of endocrine disruptors. Int J Androl 31:288–293 48. Heng HH (2007) Cancer genome sequencing: the challenges ahead. BioEssays 29:783–794 49. Heng HH (2008) The gene-centric concept: a new liability? BioEssays 30:196–197. doi:10.1002/bies.20711 50. Feinberg AP, Ohlsson R, Henikoff S (2006) The epigenetic progenitor origin of human cancer. Nat Rev Genet 7:21–33 51. Duesberg P, Rasnick D (2000) Aneuploidy, the somatic mutation that makes cancer a species of its own. Cell Motil Cytoskeleton 47:81–107 52. Duesberg P, Li R, Rasnick D, Rausch C, Willer A, Kraemer A, Yerganian G, Hehlmann R (2000) Aneuploidy precedes and segregates with chemical carcinogenesis. Cancer Genet Cytogenet 119:83–93 53. Duesberg P, Li R, Fabarius A, Hehlmann R

(2005) The chromosomal basis of cancer. Cell Oncol 27:293–318 54. Duesberg P, Li R, Fabarius A, Hehlmann R (2006) Aneuploidy and cancer: from correlation to causation. Contrib Microbiol 13:16–44 55. Satge´ D, Be´nard J (2008) Carcinogenesis in Down syndrome: what can be learned from trisomy 21? Semin Cancer Biol 18:365–371. doi:10.1016/j.semcancer.2008.03.020 56. 1999–2007 Cancer Incidence and Mortality Data (2007) National Program of Cancer Registries. Betesda, Mary- land, USA CDC 57. Dix D (2003) On the role of genes relative to the environment in carcinogenesis. Mech Ageing Dev 124:323–332 58. Nachman KE, Fox M, Sheehan MC, Burke TA, Rodricks JV, Woodruff TJ (2011) Leveraging epidemiology to improve risk assessment. Open Epidemiolgy J 4:3–29 59. Bach JF (2002) The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. N Engl J Med 347:911–920 60. Hoover RN (2000) Cancer–nature, nurture, or both. N Engl J Med 343:135–136 61. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K (2000) Environmental and heritable factors in the causation of cancer– analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. N Engl J Med 343:78–85 62. Briggs D (2003) Environmental pollution and the global burden of disease. Br Med Bull 68:1–24 63. Cohen AJ, Ross Anderson H, Ostro B, Pandey KD, Krzyzanowski M, Ku¨nzli N, Gutschmidt K, Pope A, Romieu I, Samet JM, Smith K (2005) The global burden of disease due to outdoor air pollution. J Toxicol Environ Health A 68:1301–1307 64. Vineis P, Xun W (2009) The emerging epidemic of environmental cancers in developing countries. Ann Oncol 20:205–212. doi:10.1093/annonc/mdn596 65. Bleyer A, O'Leary M, Barr R, Ries LA (eds) (2006) Cancer epidemiology in older adolescents and young adults 15–29 years of age, including SEER incidence and survival: 1975–2000. NIH Pub. No. 06-5767. National Cancer Institute, Bethesda (MD) 66. Pritchard-Jones K, Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, Stiller C, Coebergh JW (2006) Cancer in children and adolescents in Europe. Eur J Cancer 42:2183–2190 67. Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL, Ford AM (2003) Leukemia in twins: lessons in natural history. Blood 102:2321–2333 Mol Biol Rep 123 68. Greaves M (2003) Pre-natal origins of childhood leukaemia. Rev Clin Exp Hematol 7:233–245 69. Mori H, Colman SM, Xiao Z, Ford AM, Healy LE, Donaldson C, Hows JM, Navarrete C, Greaves M (2002) Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development. Proc Natl Acad Sci USA 99:8242–8247 70. Greaves M (2005) In utero origins of childhood leukaemia. Early Hum Dev 81:123–129 71. Esteller M (2007) Cancer epigenomics: dNA methylomes and histone-modification maps. Nat Rev Genet 8:286–298 72. Gerstein MB, Bruce C, Rozowsky JS, Zheng D, Du J, Korbel JO, Emanuelsson O, Zhang ZD, Weissman S, Snyder M (2007) What is a gene, post-ENCODE? History and updated definition. Genome Res 17(6):669–681 73. Mazzocchi F (2008) Complexity in biology. Exceeding

the limits of reductionism and determinism using complexity theory. EMBO Rep 9(1):10–14. doi:10.1038/sj.embor.7401147 74. Shapiro JA (2013) How life changes itself: the Read-Write (RW) genome. Phys Life Rev 10(3):287–323. doi:10.1016/j. plrev.2013.07.001 75. Radisky D, Hagios C, Bissell MJ (2001) Tumors are unique organs defined by abnormal signaling and context. Semin Cancer Biol 11(2):87–95 76. Bissell MJ, Radisky D (2001) Putting tumours in context. Nat Rev Cancer 1(1):46–54 77. Redig AJ, McAllister SS (2013) Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. J Intern Med 274(2):113–126. doi:10.1111/joim.12084 78. Bizzarri M, Cucina A, Conti F (2008) D'Anselmi F Beyond the oncogene paradigm: understanding complexity in cancerogenesis. Acta Biotheor 56(3):173–196. doi:10.1007/s10441-008- 9047-8 79. Levin M (2012) Morphogenetic fields in embryogenesis, regeneration, and cancer: non-local control of complex patterning, Biosystems 109(3):243–621. doi: 10.1016/j.biosystems. 2012.04.005 80. Baccarelli A, Hirt C, Pesatori AC, Consonni D, Patterson DG Jr, Bertazzi PA, Do¨lken G, Landi MT (2006) t(14;18) translocations in lymphocytes of healthy dioxin-exposed individuals from Seveso, Italy. Carcinogenesis 27:2001–2007 81. Agopian J, Navarro JM, Gac AC, Lecluse Y, Briand M, Grenot P, Gauduchon P, Ruminy P, Lebailly P, Nadel B, Roulland S (2009) Agricultural pesticide exposure and the molecular connection to lymphomagenesis. J Exp Med 206:1473–1483. doi:10.1084/jem.20082842 82. Hayday AC, Gillies SD, Saito H, Wood C, Wiman K, Hayward WS, Tonegawa S (1984) Activation of a translocated human c-myc gene by an enhancer in the immunoglobulin heavy-chain locus. Nature 307:334–340 83. Kurtulus S, Tripathi P, Moreno-Fernandez ME, Sholl A, Katz JD, Grimes HL, Hildeman DA (2011) Bcl-2 allows effector and memory CD8? T cells to tolerate higher expression of Bim. J Immunol 186:5729–5737. doi:10.4049/jimmunol.1100102 84. Finke J, Fritzen R, Ternes P, Trivedi P, Bross KJ, Lange W, Mertelsmann R, Do¨lken G (1992) Expression of bcl-2 in Burkitt's lymphoma cell lines: induction by latent Epstein–Barr virus genes. Blood 80:459–469 85. Strohman RC (1997) The coming Kuhnian revolution in biology. Nat Biotechnol 15:194–200 86. Strahl BD, Allis CD (2000) The language of covalent histone modifications. Nature 403:41–45 87. Turner BM (2002) Cellular memory and the histone code. Cell 111:285–291 88. Jones PA, Laird PW (1999) Cancer epigenetics comes of age. Nat Genet 21:163–167 89. Baylin SB, Herman JG (2000) DNA hypermethylation in tumorigenesis: epigenetics joins genetics. Trends Genet 16:168–174 90. Esteller M, Catasus L, Matias-Guiu X, Mutter GL, Prat J, Baylin SB, Herman JG (1999) hMLH1 promoter hypermethylation is an early event in human endometrial tumorigenesis. Am J Pathol 155:1767–1772 91. Schuebel KE, Chen W, Cope L, Glockner SC, Suzuki H, Yi JM, Chan TA, Van Neste L, Van Criekinge W, van den Bosch S, van Engeland M, Ting AH, Jair K, Yu W, Toyota M, Imai K,

Ahuja N, Herman JG, Baylin SB (2007) Comparing the DNA hypermethylome with gene mutations in human colorectal cancer. PLoS Genet 3:1709–1723 92. Chen SS, Raval A, Johnson AJ, Hertlein E, Liu TH, Jin VX, Sherman MH, Liu SJ, Dawson DW, Williams KE, Lanasa M, Liyanarachchi S, Lin TS, Marcucci G, Pekarsky Y, Davuluri R, Croce CM, Guttridge DC, Teitell MA, Byrd JC, Plass C (2009) Epigenetic changes during disease progression in a murine model of human chronic lymphocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci USA 106:13433–13438 93. Karpinets TV, Foy BD (2005) Tumorigenesis: the adaptation of mammalian cells to sustained stress environment by epigenetic alterations and succeeding matched mutations. Carcinogenesis 26:1323–1334 94. Cheung HH, Lee TL, Rennert OM, Chan WY (2009) DNA methylation of cancer genome. Birth Defects Res C Embryo Today 87:335–350. doi:10.1002/bdrc.20163 95. Rollins RA, Haghighi F, Edwards JR, Das R, Zhang MQ, Ju J, Bestor TH (2006) Large-scale structure of genomic methylation patterns. Genome Res 16:157–163 96. Doi A, Park IH, Wen B, Murakami P, Aryee MJ, Irizarry R, Herb B, Ladd-Acosta C, Rho J, Loewer S, Miller J, Schlaeger T, Daley GQ, Feinberg AP (2009) Differential methylation of tissue- and cancer-specific CpG island shores distinguishes human induced pluripotent stem cells, embryonic stem cells and fibroblasts. Nat Genet 41:1350–1353. doi: 10.1038/ng.471 97. Jelinic P, Shaw P (2007) Loss of imprinting and cancer. J Pathol 211:261–268 98. Feinberg AP, Vogelstein B (1983) Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts. Nature 301:89–92 99. Cheah MS, Wallace CD, Hoffman RM (1984) Hypomethylation of DNA in human cancer cells: a site-specific change in the c-myc oncogene. J Natl Cancer Inst 73:1057–1065 100. Kulis M, Esteller M (2010) DNA methylation and cancer. Adv Genet 70:27–56. doi:10.1016/B978-0-12-380866-0.60002-2 101. Luczak MW, Jagodzin´ski PP (2006) The role of DNA methylation in cancer development. Folia Histochem Cytobiol 44:143–154 102. Sakai T, Toguchida J, Ohtani N, Yandell DW, Rapaport JM, Dryja TP (1991) Allele specific hypermethylation of the retinoblastoma tumor-suppressor gene. Am J Hum Genet 48:880–888 103. Herman JG, Latif F, Weng Y, Lerman MI, Zbar B, Liu S, Samid D, Duan DS, Gnarra JR, Linehan WM et al (1994) Silencing of the VHL tumor-suppressor gene by DNA methylation in renal carcinoma. Proc Natl Acad Sci U S A 91:9700–9704 104. Merlo A, Herman JG, Mao L, Lee DJ, Gabrielson E, Burger PC, Baylin SB, Sidransky D (1995) 50 CpG island methylation is associated with transcriptional silencing of the tumour suppressor p16/CDKN2/MTS1 in human cancers. Nat Med 1:686–692 105. Herman JG, Merlo A, Mao L, Lapidus RG, Issa JP, Davidson NE, Sidransky D, Baylin SB (1995) Inactivation of the CDKN2/ p16/MTS1 gene is frequently associated with aberrant DNA methylation in all common human cancers. Cancer Res 55:4525–4530 Mol Biol Rep 123 106. Herman JG, Baylin SB (2003) Gene

silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. N Engl J Med 349:2042–2054 107. Geutjes EJ, Bajpe PK, Bernards R (2012) Targeting the epigenome for treatment of cancer. Oncogene 31:3827–3844. doi:10. 1038/onc.2011.552 108. Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, Sweet-Cordero A, Ebert BL, Mak RH, Ferrando AA, Downing JR, Jacks T, Horvitz HR, Golub TR (2005) MicroRNA expression profiles classify human cancers. Nature 435:834–838 109. Stephens PJ, Greenman CD, Fu B, Yang F, Bignell GR, Mudie LJ, Pleasance ED, Lau KW, Beare D, Stebbings LA, McLaren S, Lin ML, McBride DJ, Varela I, Nik-Zainal S, Leroy C, Jia M, Menzies A, Butler AP, Teague JW, Quail MA, Burton J, Swerdlow H, Carter NP, Morsberger LA, Iacobuzio-Donahue C, Follows GA, Green AR, Flanagan AM, Stratton MR, Futreal PA, Campbell PJ (2011) Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development. Cell 144:27–40. doi:10.1016/j.cell.2010.11.055 110. Shapiro JA (2009) Revisiting the central dogma in the 21st century. Ann N Y Acad Sci 1178:6–28. doi:10.1111/j.1749- 6632.2009.04990.x 111. Hauptmann S, Schmitt WD (2006) Transposable elements—is there a link between evolution and cancer? Med Hypotheses 66:580–591 112. Soto AM, Maffini MV, Sonnenschein C (2008) Neoplasia as development gone awry: the role of endocrine disruptors. Int J Androl 31:288–293 113. Lo´pez-Maury L, Marguerat S, Ba¨hler J (2008) Tuning gene expression to changing environments: from rapid responses to evolutionary adaptation. Nat Rev Genet 9:583–593. doi:10. 1038/nrg2398 114. Cyr AR, Domann FE (2011) The redox basis of epigenetic modifications: from mechanisms to functional consequences. Antioxid Redox Signal 15:551–589. doi:10.1089/ars.2010.3492 115. Vineis P, Schatzkin A, Potter JD (2010) Models of carcinogenesis: an overview. Carcinogenesis 31(10):1703–1709. doi:10.1093/carcin/bgq087 116. Remak R (1854) Ein beitrag zur entwickelungsgeschichte der krebshaften geschwulste. Deut Klin 6:70–174 117. Conheim J (1875) Congenitales, quergestreiftes muskelsarkon der nireren. Virchows Arch 65:64 118. Sell S (2004) Stem cell origin of cancer and differentiation therapy. Crit Rev Oncol Hematol 51:1–28 119. Durante F (1874) Nesso fisio-pathologico tra la struttura dei nei materni e la genesi di alcuni tumori maligni. Arch Memori ed Osservazioni di Chirugia Practica 11:217–226 120. Cohnhein J (1889) Lectures in general pathology. The New Sydenham Society, London 121. Rippert V (1904) Ueber ein myosarcoma striocellulare des nierenbeckens und des ureters. Archiv fu¨r pathologische Anatomie und Physiologie und fu¨r klinische Medicin 106:282–295 122. Rippert V (1911) Das carcinom des menschen. F. Cohen, Bonn 123. Sander K (1994) Of gradients and genes: developmental concepts of Theodor Boveri and his students. Roux Arch Dev Biol 203:295–297 124. Gilbert SF, Opitz JM, Raff RA (1996) Resynthesizing evolutionary and developmental biology. Dev Biol 173:357–372 125. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W (1953) Field

‘‘cancerization’’ in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin. Cancer 6:963–968 126. Sell S (2010) On the stem cell origin of cancer. Am J Pathol 176:2584–2594. doi:10.2353/ajpath.2010.091064 127. Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH (2003) A genetic explanation of Slaughter’s concept of field cancerization: evidence and clinical implications. Cancer Res 63:1727–1730 128. Andrews PW, Matin MM, Bahrami AR, Damjanov I, Gokhale P, Draper JS (2005) Embryonic stem (ES) cells and embryonal carcinoma (EC) cells: opposite sides of the same coin. Biochem Soc Trans 33:1526–1530 129. Askanazy M (1907) Die Teratome nach ihrem Bau, ihrem Verlauf, ihrer Genese und im Vergleich zum experimentellen Teratoid. Verhandl Deutsch Pathol 11:39–82 130. Martin CR (1980) Teratocarcinomas and mammalian embriogenesis. Science 209:768–776 131. Illmensee K, Mintz B (1976) Totipotency and normal differentiation of single teratocarcinoma cell cloned by injection into blastocysts. Proc Natl Acad Sci USA 73:549–553 132. Mintz B, Ilmensee K (1975) Normal genetically mosaic mice produced from malignant teratocarcinoma cells. Proc Natl Acad Sci USA 72:3585–3589 133. Papaioannou VE, Gardner RL, Mc Burney MV, Babinet C, Evans MJ (1978) Participation of cultured teratocarcinoma cells in mouse embriogenesis. J Embriol Exp Morphol 44:93–104 134. Sachs L (1995) The adventures of a biologist: prenatal diagnosis, hematopoiesis, leukemia, carcinogenesis and tumor suppression. Adv Cancer Res 66:1–40 135. Telerman A, Amson R (2009) The molecular programme of tumour reversion: the steps beyond malignant transformation. Nat Rev Cancer 9:206–216. doi:10.1038/nrc2589 136. Ginsburg H, Sachs L (1963) Formation of pure suspensions of mast cells in tissue culture by differentiation of lymphoid cells from the mouse thymus. J Natl Cancer Inst 31:1–39 137. Pluznik DH, Sachs L (1965) The cloning of normal mastcells in tissue culture. J Cell Comp Physiol 66:319–324 138. Ichikawa Y, Pluznik DH, Sachs L (1966) In vitro control of the development of macrophage and granulocyte colonies. Proc Natl Acad Sci USA 56:488–495 139. Pluznik DH, Sachs L (1966) The induction of clones of normal mast cells by a substance from conditioned medium. Exp Cell Res 43:553–563 140. Sachs L (1987) The molecular control of blood cell development. Science 238:1374–1379 141. Eglitis MA, Mezey E (1997) Hematopoietic cells differentiate into both microglia and macroglia in the brains of adult mice. Proc Natl Acad Sci USA 94:4080–4085 142. Ferrari G, Cusella-De Angelis G, Coletta M, Paolucci E, Stornaiuolo A, Cossu G, Mavilio F (1998) Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. Science 279:1528–1530 143. Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, Reitsma M, Dohse M, Osborne L, Wang X, Finegold M, Weissman IL, Grompe M (2000) Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. Nat Med 6:1229–1234 144. Krause DS, Theise ND, Collector MI, Henegariu O, Hwang S, Gardner R, Neutzel S, Sharkis SJ

(2001) Multi-organ, multilineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. Cell 105:369–377 145. Sell S (2006) Stem cells in hepatocarcinogenesis. Cell Sci Rev 3:1742–8130 146. Pierce GB (1983) The cancer cell and its control by the embryo. Am J Pathol 113:117–124 147. Potter VR (1978) Phenotypic diversity in experimental hepatomas: the concept of partially blocked ontogeny. Br J Cancer 38:1–23 148. Pardal R, Clarke MF, Morrison SJ (2003) Applying the principles of stem-cell biology to cancer. Nat Rev Cancer 3:895–902 149. Lotem J, Sachs L (2002) Epigenetics wins over genetics: induction of differentiation in tumor cells. Semin Cancer Biol 12:339–346 Mol Biol Rep 123 150. Cruz FD, Matushansky I (2012) Solid tumor differentiation therapy—is it possible? Oncotarget 3:559–567 151. Pierce GB Jr, Verney EL (1961) An in vitro and in vivo study of differentiation in teratocarcinomas. Cancer 14:1017–1029 152. Nowak D, Stewart D, Koeffler HP (2009) Differentiation therapy of leukemia: 3 decades of development. Blood 113:3655–3665 153. HuangME1, Ye YC,Chen SR,Chai JR, Lu JX, Zhao L, Gu LJ,Wang ZY (1989) Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. Haematol Blood Transfus 32: 88–96 154. Xu WP1, Zhang X, Xie WF (2014) Differentiation therapy for solid tumors J Dig Dis 15(4):159–165. doi: 10.1111/1751-2980. 12122 155. Sachs L (1990) The control of growth and differentiation in normal and leukemic blood cells. Cancer 65:2196–2206 156. Lotem J, Sachs L (2002) Cytokine control of developmental programs in normal hematopoiesis and leukemia. Oncogene 21:3284–3294 157. Fibach E, Landau T, Sachs L (1972) Normal differentiation of myeloid leukaemic cells induced by a differentiation-inducing protein. Nat New Biol 237:276–278 158. Olsson I, Arnljots K, Gullberq U, Lantz M, Peetre C, Richter J (1988) Myeloid cell differentiation: the differentiation inducing factors of myeloid leukemia cells. Leukemia 2:16S–23S 159. Spira AI, Carducci MA (2003) Differentiation therapy. Curr Opin Pharmacol 3:338–343 160. Fibach E, Hayashi M, Sachs L (1973) Control of normal differentiation of myeloid leukemic cells to macrophages and granulocytes. Proc Natl Acad Sci USA 70:343–346 161. Lotem J, Sachs L (1974) Different blocks in the differentiation of myeloid leukemic cells. Proc Natl Acad Sci USA 71:3507–3511 162. Sachs L (1982) Normal developmental programmes in myeloid leukemia: regulatory proteins in the control of growth and differentiation. Cancer Surv 1:321–342 163. Cohen L, Sachs L (1981) Constitutive gene expression in myeloid leukemia and cell competence for induction of differentiation by the steroid dexamethasone. Proc Natl Acad Sci USA 78:353–357 164. Gootwine E, Webb CG, Sachs L (1982) Participation of myeloid leukaemic cells injected into embryos in haematopoietic differentiation in adult mice. Nature 299:63–65 165. Webb CG, Gootwine E, Sachs L (1984) Developmental potential of myeloid leukemia cells injected into midgestation embryos. Dev Biol 101:221–224 166. Sachs L (1996) The control of

hematopoiesis and leukemia: from basic biology to the clinic. Proc Natl Acad Sci USA 93:4742–4749 167. Sachs L (1987) The Wellcome Foundation lecture, 1986. The molecular regulators of normal and leukaemic blood cells. Proc R Soc London B Biol Sci 231:289–312 168. Sachs L (1987) Cell differentiation and bypassing of genetic defects in the suppression of malignancy. Cancer Res 47: 1981–1986 169. Sachs L (1978) Control of normal cell differentiation and the phenotypic reversion of malignancy in myeloid leukemia. Nature 274:535–539 170. Marks PA, Rifkind RA (1978) Erythroleukemic differentiation. Annu Rev Biochem 47:419–448 171. Degos L, Wang ZY (2001) All trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. Oncogene 20:7140–7145 172. Mack SC, Witt H, Piro RM, Gu L, Zuyderduyn S, Stu¨tz AM, Wang X, Gallo M, Garzia L, Zayne K (2014) Epigenomic alterations define lethal CIMP-positive ependymonas of infancy. Nature 506:445–451. doi:10.1038/nature13108 173. Shapiro JA (2014) Epigenetic control of mobile DNA as an interface between experience and genome change. Front Genet 25(5):87. doi:10.3389/fgene.2014.00087

NOTA: Nella pagina che segue si propone la figura riportata nell'articolo di Ernesto Burgio e Lucia Migliore sopra tradotto in italiano.

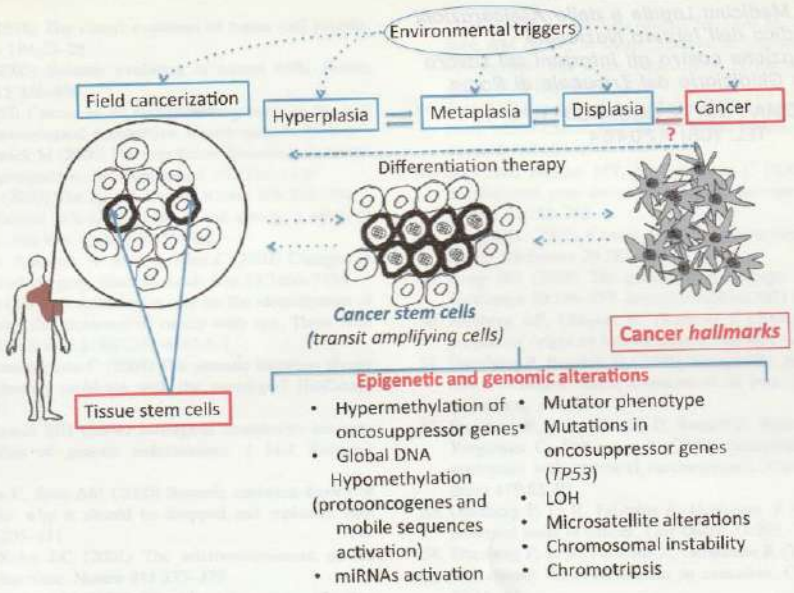


Fig. 2 Towards an epigenetic theory of cancer. Oncogenesis should be seen as "ontogenesis gone awry". In such a context tissue stem cells could be considered as a today equivalent of embryonic rests (see in the text: "*Embryonic rest hypothesis*"); the main alteration is a maturation arrest in stem cells differentiation (rather than de-differentiation); the main changes in the epigenetic and genomic landscape should be seen as responsive to aberrant signals coming from the environment and/or to abnormal interactions between the mesenchyme/stroma and the parenchyma/cells (see in the text: "TOFT—Tissue organization field theory")

CONSIDERAZIONI

A questo punto mi pare opportuno anticipare quanto scrivo nel successivo Sedicesimo Capitolo, relativo al nesso causale dei tumori professionali da radiazioni solari ed ultraviolette artificiali: " Chi scrive è in pieno accordo con le conclusioni di Marta Bertolaso (2019) (In: ' *Il cancro come questione. Modelli interpretativi e presupposti epistemologici* '. Franco Angeli Editore. Milano. 2012) che ritiene che le due Teorie (la SMT e la TOFT), che appaiono in contraddizione tra loro, in realtà possono coesistere. Come Umberto Veronesi scrive nel suo magnifico libro ' *Abbiamo fatto molta strada* ', in realtà, anche a me appare stupefacente di quanti progressi siano stati fatti, da quando, nel primo biennio della Facoltà di Medicina e Chirurgia presso l' Università La Sapienza di Roma, nella disciplina Patologia Generale, il prof Pontieri G.M. (che di recente, insieme a Russo M.A. e Frati L.) ha pubblicato la quarta edizione del Trattato " Patologia Generale. Edizioni Piccin. Padova. 2010), ci insegnava l' Oncologia Generale, che ancora non arricchita delle conoscenze che abbiamo oggi, appariva certamente molto interessante ma piena di nebbia e di interrogativi non risolti. Ma molta strada c'è ancora da percorrere ed un campo molto fertile della ricerca è proprio cercare di conoscere dove nell'organismo adulto sia andato a finire il " *Progetto di costruzione* " del corpo umano.

****

ONCOGENESI E RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE

Nota: *Per potere pervenire una più facile comprensione del presente paragrafo, si consiglia di procedere alla rilettura del Sesto e del Settimo Capitolo del presente volume on line. Si consiglia anche di rileggere il paragrafo della Epigenetica nell'allegato all'Appendice del Settimo Capitolo.*

Generalità

I ricercatori che hanno iniziato a studiare l'effetto cancerogeno delle radiazioni ultraviolette avevano notato che esiste una correlazione tra la latitudine (esposizione media alla luce solare) e l'incidenza di tumori maligni della pelle con i tumori che tendono sopraggiungere nelle aree della pelle esposte al sole, come ad esempio il volto. Le caratteristiche genetiche costituiscono anche un fattore determinante, specialmente nella pelle a bassa pigmentazione (Celti, Scozzesi, Gallesi nel mondo anglosassone), poiché questo fattore contribuisce ad aumentare la effettiva dose di radiazione alle cellule a rischio nello strato basale dell'epidermide. E' richiesta esposizione cronica al sole per la carcinogenesi, suggerendosi che è necessaria per determinare interazioni multiple delle radiazioni ultraviolette con le cellule bersaglio.

A causa della limitata penetrazione delle radiazioni ultraviolette attraverso i tessuti, gli studi degli effetti cancerogeni delle radiazioni UV negli animali sono stati limitati alla induzione dei tumori della cute. Gli studi di cancerogenesi sono stati inizialmente focalizzati alle esposizioni alle radiazioni UVB e UVC, ed UVA fino a 320 nm, e maggiori di 320 nm, rispettivamente. A causa del filtraggio delle radiazioni UV da parte dello strato di ozono, le onde più corte di 290 nm (UVC) sono state ritenute giocare un piccolo ruolo nella esposizione della popolazione umana alla radiazione solare. La radiazione ultravioletta della banda B si trova nel più efficiente range delle onde per la cute.

Se sono somministrate dosi basse giornaliere sulla cute dei topi per più settimane nei mesi; quindi, come la dose giornaliera e la frequenza di dose aumentano, il tempo di latenza per l'iniziale manifestazione di un tumore (soprattutto fibrosarcoma e carcinomi a cellule squamose) diminuisce ed aumenta l'incidenza dei tumori. Una data dose totale di radiazioni ultraviolette appare essere più efficace come cancerogena quando è somministrata alla più bassa frequenza di esposizione oppure come frazionata, in contrasto a quanto, in genere, risulta per le radiazioni ionizzanti a basso LET. La relazione tra induzione del tumore e la lunghezza d'onda nei topi senza peli è stata individuata ad un picco di circa 290 nm, similmente a quanto osservato per la trasformazione cellulare in vitro e per la induzione di eritema (scottature) negli umani. La relazione per la induzione dei carcinomi a cellule squamose (SCC) negli umani è simile e direttamente correlata alla totale esposizione solare (De Gruijl e Forbes, 1995; De Gruijl ed altri, 2001) (1 – 2). Il

carcinoma a cellule basali (BCC) ed il melanoma cutaneo (CM) negli umani sono più fortemente associati con esposizione solare intermittente e con una storia di scottature, particolarmente nei bambini (De Grujil ed altri,) (2).

Negli esperimenti in cui dosi multiple di UV sono state somministrate ai topi si è manifestata una chiara relazione tra induzione di dimeri di pirimidina (ad esempio, doppi scambi tra le basi di timina o citosina nel DNA) nello strato basale bersaglio della cute, e la conseguente incidenza di tumori (Fry R.J.M. e Ley R.D., 1983) (3). In questi esperimenti c'erano i più bassi range di dose dove non si è determinato alcun tumore indotto, seguiti da un significativo aumento con più alta dose di UV nello strato basale dell'epidermide. Il trattamento di animali irradiati con raggi ultravioletti con promotori tumorali 12-O-tetradecanoil-forbolo-13-acetato (TPA) ha convertito questa risposta curvilinea ad una risposta lineare senza dose- limite. I tumori indotti da radiazioni ultraviolette nei topi tendono ad essere fortemente immunogeni. Ripetute irradiazioni con UV nei topi inducono non solo tumori ma anche un cambiamento immunologico che inibisce la capacità di rigettare tumori singenici trapiantati che sono indotti dalle radiazioni UV (Kripke M.L., 1990) (4). La radiazione ultravioletta ha un profondo effetto sulla immunità cutanea, poiché causa una riduzione nel numero di antigeni presentati alle cellule di Langerhans, ed aumentati livelli di linfociti T suppressor, che agiscono contro un comune antigene indotto dalle UV – B. La soppressione della risposta immune ai tumori indotti da UV può essere trasferita da un animale all'altro attraverso queste cellule T suppressor. Pertanto, la relazione dose – risposta per la induzione di tumori da UV può essere complessa a causa della relazione dose – risposta per l'induzione del cancro e la immunosoppressione può non essere la stessa, e la manifestazione di tumori potrebbe essere mediata da entrambi gli effetti. Effetti immunitari transitori sono stati anche osservati negli umani a seguito di irradiazione da UV (Streilein J. W. ed altri, 1996) (5) e, gli umani che hanno una media alta di esposizione al sole e che sono sottoposti a terapia immunosoppressiva per trapianto renale, hanno una più alta frequenza di tumori a cellule squamose della cute rispetto a coloro che fanno parte della popolazione generale (Hardie I. R. ed altri, 1980) (6).

Un'alta frequenza di tumori indotti da UV nei topi dimostra mutazioni puntiformi nel gene *p53* e queste mutazioni sono principalmente transizioni C → T (Kress S. ed altri, 1992) (7). Più del 50 per cento dei tumori della pelle negli umani (sia SCC

sia BCC) hanno anche mutazioni caratteristiche di *p53* (Ziegler A. ed altri, 1993) (8). Oltre queste mutazioni, sono transizioni C C → T T che sono caratteristiche di mismatch- repair oppure difetto di repair dei dimeri di pirimidina (Daya-Grosjean L. ed altri , 1995) (9). Tali dimeri possono essere riparati da un numero di processi che comprendono il Nucleotide Excission Repair (Vedi Sesto e Settimo Capitolo del presente volume on line) e si ha un aumentato rischio di tumori della cute nei pazienti con Xeroderma Pigmentosum (XP), una malattia ereditaria in cui c'è una deficienza nel meccanismo di Nucleotide Excission Repair (De Gruijl F.R. ed altri, 2001) (2). L'alta incidenza di mutazioni di p53, che può essere ricercata nelle lesioni preneoplastiche, può determinare instabilità genomica, che è correlata con la frequente perdita di eterozigosi (LOH) vista nel BCC (9q) e SCC (3p, 9q, 13p, 17p, 17q), sebbene LOH è stata osservata in assenza di mutazioni del gene p53.

La LOH a 9q si manifesta associata con delezione oppure mutazione del gene riparatore (PTC) ed il 70 – 90 per cento di BCC nei pazienti con Xeroderma Pigmentosum (XP) hanno mutazioni di PTC (Daya- Grosjean L e Sarasin A., 2000) (10).

Il gene *PTC* è parte dell' Hedgehog (Hh) che segnala il meccanismo che può causare l'attivazione dei fattori Gli di trascrizione nelle cellule umane. Uno dei bersagli a valle di Gli è il gene *Bcl2* che agisce come inibitore dell'apoptosi. L'attivazione di questo meccanismo può anche sovrapporsi all'arresto in G_1 associato con il gene *p21* WAF 1.

Il modello di topo transgenico con un meccanismo Hedgehog attivato, o costitutivo la sopraregolazione di Gli1 ristretto alla cellule basali, manifesta una aumentata incidenza di BCC. L'attivazione di mutazioni *ras* è stata anche riportata in una minoranza di casi di SCC e BCC (De Grujil F.R. ed altri, 2001) (2).

Nel caso del melanoma familiare cutaneo (CM) ci sono markers su 9p21 che rappresentano *INK4 locus a, b,* che codificano per la sintesi di inibitori della chinasi ciclina dipendente p16 e 915.

Questo locus codifica anche per la proteina p14 ARF , che può anche agire con meccanismo atto a stabilizzare *p53* attraverso il legame con il gene HDM2 e, quindi, interferire con la degradazione di *p53.*

La perdita di *INK4a* (*p 16*) appare essere il difetto più importante nel melanoma familiare cutaneo e nelle forme sporadiche mutazioni puntiformi tipiche della irra – diazione UV possono essere osservate in questo gene. Mutazioni in *N-RAS* sono anche state riportate nel melanoma cutaneo familiare su sedi cutanee regolarmente esposte al sole, verificandosi nuovamente in vicinanza di siti pirimidinici. Pertanto, i tumori cutanei sono chiaramente associati con il danno da parte di UV al DNA e l'evidenza genetica correla SCC alle mutazioni di *p53,* e possibilmente a mutazioni di *p53* e, per il melanoma cutaneo familiare, a mutazioni in *INK4a* e possibilmente *N-RAS* (De Grujil F.R. ed altri, 2001; Cleaver J.E. and Growley E., 2002) (2 - 11).

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Nucleotide Excission Repair (NER) è un complesso meccanismo di riparazione del DNA che coinvolge più di trenta geni designati alla riparazione dei foto prodotti indotti dalle radiazioni ultraviolette oppure dimeri pirimidina – ciclo butano (CPD). Molti dei geni NER sono stati dapprincipio clonati da analisi di complementazione di cellule dai pazienti e sono riferite allo XPA – XPG (per esempio: proteine dello xeroderma pigmentosum A, B, C, D, E, G) oppure a proteine di CSA oppure CSB (per esempio: sindrome di Cokayne e proteine B). Così come alcune delle proteine NER (per esempio: TFIIH) sono anche coinvolte nel controllo della trascrizione ad RNA, alcune delle sindromi risultanti dal loro difetto sono anche coinvolte nei disordini dei fattori di trascrizione.

Il meccanismo NER è altamente conservato nelle cellule eucariote e comprende le seguenti quattro tappe: 1) ricognizione del danno al DNA; 2) escissione di un oligonucleotide dai ventiquattro ai trentadue residui che contengono il DNA danneggiato attraverso due tagli del filamento danneggiato su ciascuna sede della lesione; 3) riempimento dello spazio risultante attraverso una DNA polimerasi; e 4) legatura delle parti (Wei Q. ed altri, 2003) (12).

Nelle cellule umane NER richiede almeno sei proteine chiave per la ricognizione del danno del DNA e per l'operazione di taglio (per esempio: XPA, XPC-hHR23B, RPA,

TFIIH, XPG, e XPF – ERCC1) ed altri fattori per la sintesi del DNA e l'operazione di legatura (per esempio: PCNA, REC, DNA polimerasi δ oppure ε la DNA ligasi 1). Il meccanismo di riparo NER comprende due sottomeccanismi definiti *riparo glo-bale del genoma* (GG – NER) che è indipendente dalla trascrizione e che rimuove lesioni dall'intero genoma, e *riparo della trascrizione-accoppiata* (TCR – NER).

Il meccanismo GG – NER sorveglia l'intero genoma per le lesioni che distorcono il DNA. Queste lesioni sono rimosse rapidamente. Per contro, le lesioni CPDs (dei dimeri di pirimidina) sono riparate molto lentamente da GG- NER e sono rimosse con maggiore efficacia dal filamento trascritto di geni espressi da TCR – NER.

TCR-NER focalizza le lesioni del DNA che bloccano l'attività della RNA polimerasi e la

complessiva attività di trascrizione.

L'allungamento del meccanismo trascrizionale è concepito per facilitare la individua-zione di lesioni del DNA sul filamento trascritto in TCR – NER.

I disordini umani, Xeroderma pigmentosum (XP), sindrome di Cockajane (CS), mostrano sensibilità cellulare alle radiazioni ultraviolette (Hoijmarkers J.H. ed altri , 2001) (14). D'altra parte, solo i pazienti con XP sono inclini ad ammalare di tumori con un drammatico aumento di 1000 volte di incidenza di tumori della cute indotti dalle radiazioni ultraviolette.

Questo fenomeno è dovuto alla mutazione in uno dei sette geni XP (per esempio *XPA- XPG*) nelle loro cellule. Inoltre, eventi genetici secondari, quali una mutazione nel gene *p53*, sono comuni nei tumori della cute nei pazienti XP (affetti da Xeroderma pigmentosum) caratterizzati da instabilità genomica.

La sindrome di Cockayne (CS) è caratterizzata da un difetto TCR – correlato secondario alla mutazione nei geni *CSB* e *CSA*. I pazienti con sindrome di Cockayne manifestano neurodegenerazione ed invecchiamento precoce correlato ad una inappropriata apoptosi nei tessuti bersaglio

I pazienti con Tricotiodistrofia mostrano moltissime caratteristiche comuni ai pazienti con CS (sindrome di Cockayne), ma hanno anche capigliatura ed unghie fragili, cute squamosa, secondariamente alla ridotta espressione delle proteine della matrice epidermica (Hoeijmarkers J.H., 2009) (13).

In modo similare alla controparte degli umani, il gene XP (Xeroderrma Pigmentosum) nei topi knockout mostra un indebolimento di NER ed una aumentata carcinogenesi UV – indotta.

Si ricorda che Un topo knockout è un topo geneticamente modificato in cui è soppressa, a scopo di studio, l'espressione di un determinato gene. Tale soppressione è definita gene knockout (o knockout genico).

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Stress ossidativo:

Inoltre, la promozione della formazione di foto dimeri nel genoma causato dalle radiazioni ultraviolette determina mutazioni attraverso la generazione di specie reattive di ossigeno (ROS), quali l'anione superossido, il perossido di idrogeno e radicali ossidrilici. I nucleotidi sono altamente suscettibili all'insulto da parte dei radicali liberi. L'ossidazione di una base nucleotidica determina situazioni al di fuori del modello del DNA di Watson - Crick, causando mutagenesi. La transversione guanina → timina, per esempio, è una ben caratterizzata mutazione causata da un ROS dalla ossidazione della guanina alla posizione 8 che produce 8-idrossi-2[1]-deossi-guanina (8-OHdG). 8-OHdG tende ad appaiarsi con una adenina invece che con una citosina e per questo motivo questo cambiamento ossidativo muta un G/C in un A/T. Tali mutazioni possono essere ritrovate in tumori isolati dalla pelle, e suggeriscono che lo stress ossidativo può essere cancerogeno. Come si è scritto nella parte precedente, esiste un meccanismo cellulare per inattivare le specie ossidative per riparare i danni che queste causano al DNA. Il meccanismo Base Excission Repair (BER) è il maggior mezzo attraverso cui le cellule correggono il danno causato dallo stress ossidativo che causa mutazioni nel DNA. Il meccanismo è iniziato da una glicosidasi – danno – specifica che scandaglia il DNA per specifiche alterazioni che comprendono basi deaminate, alchilate o ossidate. Dopo che le basi alterate o inappropriate sono state riconosciute dalla glicosidasi-lesione–specifica, l'enzima dissocia la base del nucletide dallo zucchero ed una fosfodiesterasi dallo scheletro del DNA attraverso la lisi del legame N – glicosidico tra la base azotata ed il desossiribosio. Questa tappa forma un sito del DNA privo di base oppure a-purinico ed a- pirimidinico (AP), che è poi processato e riparato utilizzando un

filamento complementare come uno stampo atto a garantire fedelmente la ricostruzione. (Meyskens F.L Jr. ed altri, 2001) (14).

Le cellule hanno anche un complesso e robusto sistema di molecole antiossidanti che detossificano le specie reattive per prevenire i danni dei radicali liberi nel DNA o in altre macromolecole. Il Glutatione (GSH) è un oligopeptide costituito da tre aminoacidi, cistina, glicina e glutammina ed è tra le più importanti molecole anti-ossidanti cellulari. Attraverso la donazione di elettroni alle molecole diversamente reattive, il GSH funziona come un agente riducente mirante a neutralizzare la reattività dei radicali liberi. Nel processo, il glutatione esso medesimo viene ossida-to ma può essere ridotto al suo stato basale attraverso una glutatione reduttasi che utilizza NADPH come un donatore di elettrone ed essere rimesso nel suo ciclo (di – sintossicante). In ciascuna cellula, pertanto, il glutatione può essere trovato in en-trambe le sue forme, forma ridotta e forma ossidata; ed il rapporto di queste due fasi può indicare la presenza di stress ossidativo.

La catalasi è un altro maggiore enzima antiossidante che detossifica il perossido di idrogeno, laddove l'enzima superossido dismutasi (SOD's) inattiva anioni superossidi. La regolazione di questi enzimi antiossidanti è una area di grande ricerca per approfondire le situazioni critiche di danno cutaneo alle radiazioni ultra-violette e la risposta cellulare.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Cancro della pelle

I tumori della pelle sono comunemente, raggruppati in due principali categorie: cancro della pelle non melanoma e melanoma. Il rischio del cancro alla pelle è molto influenzato dalla esposizione alle radiazioni ultraviolette e dalla pigmentazione della cute. Infatti, le persone con bassi livelli di melanina nell'epidermide manifestano un fenotipo sensibile, con tendenza alle scottature con maggior frequenza, dopo e-sposizione a radiazioni ultraviolette. I dati scientifici più attuali suggeriscono che le mutazioni che contribuiscono a rendere la carnagione più chiara e a diminuire l'ab-bronzatura, segnalano in modo specifico difetti nel recettore della mela cortina 1 (MI1R), e possono essere associate a minore efficienza del meccanismo di DNA

Repair nei melanociti. Gli individui con MIC1R difettoso non solo soffrono di fronte ad alte dosi di radiazioni ultraviolette per il fatto che la loro pelle è meno capace di bloccare i fotoni UV, ma possono anche accumulare più mutazioni da parte della esposizione ad UV a causa del difettoso meccanismo di DNA Repair.

Il melanoma della pelle è la più mortale in lista forma di cancro della pelle. Ritenuto originare dai melanociti epidermici, il melanoma è un tumore refrattario al trattamento e tendente a dare origine a metastasi, ed ha una incidenza che è aumentata stabilmente ed in modo significativo nelle ultime decadi. Laddove, per citare il caso degli Stati Uniti, solo in un americano su 1500 veniva posta la diagnosi di melanoma nel 1930, allo stato attuale, una persona su sessanta potrebbe essere affetta da questa patologia, secondo previsione grossolana. Il melanoma racchiude circa tre quarti di tutti i decessi che si originano dai tumori della cute. Il carico di melanoma è più ampio nei luoghi con grandi numeri di individui di pelle chiara che vivono in zone climatiche calde ed assolate. Moltissimi melanomi provengono da preesistenti nei, essendo, pertanto il fatto di avere molti nei un altro importante fattore di rischio. [Se diagnosticati precocemente, moltissimi melanomi possono essere trattati solo attraverso l'escissione chirurgica. Sebbene ci siano stati recenti progressi nella terapia mirata e nella immunoterapia, il melanoma è notoriamente difficile da curare se si è diffuso oltre la sua sede di iniziale insorgenza]. Non è chiaro del tutto perché l'incidenza del melanoma è aumentata in modo talmente drammatico nelle ultime decadi, ma ciò è probabilmente dovuto a più fattori, con il contributo di aumentata esposizione a radiazioni ultraviolette, ambientali e a fattori di rischio ereditario unitamente ad una maggiore capacità diagnostica nell'epoca attuale.

I tumori maligni della cute non-melanoma superano per incidenza numerica i melanomi, ma fortunatamente sono più facili da trattare ed hanno una lunga prognosi migliore. Le due maggiori forme, il carcinoma a cellule basali ed il carcinoma a cellule squamose, sono entrambi derivati dai cheratinociti epidermici. Essi manifestano minore mortalità del melanoma principalmente dovuta alla tendenza a ri – manere confinati nella loro sede di primitiva insorgenza, fatto che rende il loro trattamento più agevole. La schiacciante maggioranza delle malattie maligne da che - ratinociti si sviluppa in zone della cute maggiormente esposta alle radiazioni ultraviolette, quali il volto e gli arti superiori. Moltissimi sono efficacemente trattati

da sole misure di controllo locale, come la resezione chirurgica, la microchirurgie e la criochirurgia.

Esistono consistenti dati epidemiologici e molecolari che associano tutte le forme di cancro della cute alla esposizione alle radiazioni ultraviolette, ed è stimato che le radiazioni ultraviolette sono responsabili per circa il 65 % dei casi di melanoma e del 90 % dei casi dei tumori della cute non-melanoma. Mutazioni – impronte da radiazioni UV in geni chiave rilevanti, come per l'oncosoppressore p53 nei carcinomi a cellule squamose, per esempio, sono bene caratterizzate, e l'analisi genetica di un gruppo di melanomi ha rivelato una forte evidenza genetica per un diretto ruolo mutageno della radiazione ultravioletta nella patogenesi del melanoma. Le mutazioni indotte sul DNA a partire dalle radiazioni ultraviolette rappresentano un fattore causale maggiore per il melanoma e gli altri tipi di cancro della pelle. Ciò mostra che la resistenza alla mutagenesi UV – mediata è un fattore critico determinante del rischio del cancro alla pelle.

°°°

come alleli " RHC " (capigliatura di colore rosso) a causa della loro associazione con capigliatura di colore rosso. Difetti di segnalazione MC1R di alleli quali le varianti RHC sono associate con fino a quattro volte nel corso della vita ad un aumentato rischio di melanoma e degli altri tipi di cancro della cute. Complessivamente, c'è grande evidenza che individua MC1R come un determinante critico di rischio del cancro della cute, e la regolazione di eumelanina dai peptidi POMC derivati è in dipendenza dell'assetto genetico.

Il segnale MC1R protegge la pelle dal danno dei raggi ultravioletti secondo almeno due meccanismi maggiori. Prima di tutto, attraverso la induzione della sintesi di pigmento nei melanociti, MC1R aumenta la produzione e l'accumulo di eumelanina nell'epidermide. La melanizzazione dell'epidermide blocca la penetrazione di radiazioni ultraviolette (UV) nella cute, riducendo le dosi di UV e diminuendo la mutagenesi ed il rischio del cancro. Il segnale MC1R influenza anche direttamente la resistenza dei melanociti attraverso l'aumento del meccanismo di DNA Repair e la resistenza allo stress ossidativo. Da quando il segnale MC1R è potenzialmente un obbiettivo bersaglio da parte di agenti che influenzano i livelli di cAMP, l'intervento farmacologico dell'cAMP può costituire un utile approccio per ridurre la sensibilità della cute alle UV ed il rischio di cancro. Teoricamente, l'innalzamento dei livelli di cAMP nella cute può essere compiuto sia attraverso la stimolazione della sua produzione (ad esempio: attivazione di adenil-ciclasi) sia dall'impedire la sua degradazione (ad esempio: inibizione della fosfodiesterasi). Entrambi questi approcci hanno comportato un successo nell'aumentare i livelli melanina in modelli animali e ciascuno potrebbe essere previsto essere efficace negli individui che hanno mutazioni funzionali di MC1R con difetto di segnale. In via alternativa, α MSH oppure il peptide ligando agonista MC1R potrebbe offrire migliore specificità (operando solo sui melanociti) ma potrebbe essere meno efficace nei soggetti con segnali di MC1R difettosi in modo ereditario (Shultz I ed altri, 2000; Valverde P. ed altri, 1995; Abdel - Malek Z.A., 2009 ; Yao Shen ed altri, 2009) (15 – 16 – 17) .

°°°

Fenomeni epigenetici e cancro della cute

La spiegazione del complesso meccanismo molecolare delle radiazioni ultraviolette (UVR) sulla omeostasi della cute, è stata negli ultimi anni maggiormente conosciuta dal fiorire di numerosi studi che trovano riferimento anche a cause genetiche ed a meccanismi epigenetici. Quindi lo studio combinato del Genoma e dell'Epigenoma può portare a più approfondite conoscenze. Nell'ambito dei tumori squamo cellulari sono stati identificati diversi geni, comprendenti CYP24A1, GJAS, SLAMFt e ETV1 che appaiono frequentemente disregolati (Yao Shen ed altri, 2017; Dhanamjal Penta ed altri, 2018) (18 – 19).

CYP24A1: Questo gene codifica un membro della superfamiglia di enzimi citocromo 450. Le proteine del citocromo 450 sono monoossigenasi che catalizzano moltissime reazioni che coinvolgono il metabolismo e la sintesi del colesterolo, steroidi ed altri lipidi. Questa proteina mitocondriale inizia la degradazione della 1,25-diidrossivitamina D3, la forma fisiologicamente attiva dalla vitamina D3, dalla idrossilazione della sede della catena. Nella regolazione del livello della vitamina D3, questo enzima gioca un ruolo sulla omeostasi del calcio e del sistema endocrino della vitamina D. Sono state trovate differenti isoforme per questo gene.

CYP24A1 gioca importanti ruoli sugli effetti antiproliferativi delle cellule, come è stato bene dimostrato nelle cellule umane tumorali. Il polimorfismo in CYP24A1 può avere influenza sul rischio di cancro al polmone. La conoscenza di una possibile relazione tra il polimorfismo di CYP24A1 rs6068816 ed il rischio di cancro del polmone proviene da uno studio cinese su donne non fumatrici.

Il ruolo maggiore della 24 – idrossilasi (CYP24A1) è mantenere l'omeostasi 1,25-didrossivitamina D3 (1,25(OH)2D3). E' stato, di recente, scoperto che CYP25A1 catalizza anche la catalisi della idrossilazione di 20(OH)D3, producendo diidrossi-derivati che mostrano effettive attività antitumorali. Nei tumori melanocitici, il livello di CYP24A1 era più alto che nelle epidermidi di soggetti non malati. Le analisi statistiche hanno mostrato più alti livelli di CYP24A1 nei nevi e negli stadi precoci del melanoma. Con la progressione tumorale del melanoma, i livelli di CYP24A1 risultano diminuiti e negli stadi avanzati sono comparabili con quanto avviene nelle cellule normali dell'epidermide e nelle metastasi. La deficienza di vitamina D è correlata,

infatti, alla insorgenza di una varietà di patologie, tra cui, il cancro del colon, della cute e della mammella, oltre che del tumore polmonare. In modo paradossale, invece, nel melanoma, sono stati ritrovati livelli elevati di CYP24A1, come sopra scritto.

GJA5: Questo gene è un membro di una famiglia di geni di connessina. Codifica per una proteina che è una componente delle gap-junctions che sono composte dal raggruppamento di canali intercellulari che provvedono al trasporto per diffusione di materie a basso peso molecolare da cellula a cellula.

SLAMF7: Si tratta di un gene che codifica per un immunorecettore che è presente nella famiglia di recettori SLAM e che ha specificità che coincide con l'attivazione e l'inibizione di un domino SH2 che trasporta le molecole associate. Esso media specialmente la interazione con il domino SH2 di SH2D1A e AH2D1B. E' ammesso un terzo meccanismo che coinvolge la treonina (posizione – 2), la tirosina fosforilata (posizione 0) e la valina/isoleucina (posizione + 3).

ETV1: Si tratta di un gene che codifica per un fattore di attività della trascrizione RNA polimerasi specifico. E' coinvolto nella motilità e nella migrazione delle cellule cancerose del carcinoma squamocellulare e del melanoma.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

La regolazione epigenetica associata con l'attivazione della trascrizione e la inattivazione di geni gioca un ruolo importante anche nella progressione di diverse malattie tra cui il cancro della pelle. Il maggiore mutamento epigenetico osservato a livello cellulare comprende la metilazione del DNA, modificazioni dell'istone, la regolazione dell'mRNA gene mediato. L'alterato meccanismo in questi processi epigenetici conduce ad una alterata espressione di diversi geni interessati nel ciclo cellulare, nella proliferazione cellulare, nella motilità cellulare, e nella apoptosi. Diversi prodotti naturali fotochimici bioattivi sono stati riconosciuti manifestare una capacità modulatoria di tipo epigenetico ed agire come fattore di prevenzione al pari di agenti terapeutici.

Un fattore epigenetico è definito come mutamento ereditario nella espressione di un gene e nella repressione di esso che non è dovuto ad alcuna alterazione nella lettura della struttura del DNA nel genoma. Il maggiore mutamento epigenetico comprende la DNA- metilazione del nucleotide citosina nell'isola CpG nella regione del DNA, modificazioni istoniche quali la metilazione dell'istone e l'acetilazione dell'istone, e della regolazione dell'mRNA gene mediata. Altre modifiche di natura epigenetica sono la fosforilazione della serina e dei residui di treonina, e la diffusione e la sistemazione dei residui di lisina al centro dell'istone. La combinazione di queste modifiche caratterizza la configurazione della cromatina e pertanto l'accessibilità dei geni di trascrizione. Mutamenti di carattere epigenetico avvengono costantemente durante la vita delle cellule. Per questo motivo, queste modifiche epigenetiche giocano un ruolo critico nella proliferazione cellulare, nella differenziazione, nella apoptosi, nell'accrescimento, e nello sviluppo di una cellula e di un organismo che include il processo di cancerogenesi e di metastatizzazione. La reticolazione della cromatina degli eucarioti si differenzia nella eucromatina attiva per la trascrizione e nella eterocromatina che è inattiva per la trascrizione. La regione di eu cromatina è relativamente più diffusa ed è associata con l'attiva trascrizione attraverso il ciclo cellulare. Il DNA in questa regione è usualmente ipometilato, associato nel centro dell'istone con le regioni di eucromatina sempre soggette a demetilazione. La regione di etero cromatina è usualmente ipermetilata sia nel DNA che nell'i – stone. Le estremità degli istoni sono generalmente libere dalla acetilazione in eterocromatna. Una delle proteine associate con la eterocromatizzazione (una trasformazione da una forma geneticamente attiva di eucromatina ad una forma di eterocromatina inattiva) è SIR (regolatore di inattivazione silente). Il genoma umano contiene tre geni SIR, viz SIR 2, SIR 3, e SIR 4 localizzati nel cromosoma 11. SIR 2 è il più critico per il DNA e la metilazione dell'istone così che esso attiva le metilasi richieste per la metilazione del DNA e dell'istone.

La metilazione del DNA: La metilazione è uno dei tre meccanismi epigenetici di regolazione spaziale e temporale delle espressione genica. L'ipermetilazione gioca un ruolo fondamentale nel processo di imprinting genomico, che concerne il silenziamento per metilazione indotto di uno dei due alleli parenti: di un gene per

accertare l'espressione monoallelica; l' inattivazione di un cromosoma X nel feto femminile sopraggiunge attraverso un parallelo meccanismo di imprinting.

Per definizione, la metilazione del DNA è un meccanismo epigenetico ereditario che regola l'espressione genica, è circoscritta all'aggiunta con legame covalente di gruppi metilici in posizione 5 del carbonio della citosina nel dinucleotide CpG. Durante l'evoluzione, la frequenza di sequenze del dinucleotide è stata seriamente diminuita ad approssimativamente il 20 % della frequenza prevista nel genoma dei vertebrati e tra i rimanenti dinucleotidi CpG metilati per oltre il 70 %. [L'analisi del metiloma umano ha rivelato che la distribuzione dei nucleotidi CpG è lontana da un meccanismo random, ed alcuni di questi cluster si accompagnano alle regioni di DNA ricche di CpG. Molto spesso, le isole CpG sono localizzate a monte del gene promotore e nella prima regione esonica al di sopra della metà dei geni umani. In normali circostanze, le isole CpG, nei geni espressi attivamente, sono non metilate]. In un processo di trasformazione neoplastica, la metilazione del DNA nelle cellule tumorali è differente come confrontata con le cellule normali con focale ipermetilazione di isole di CpG in moltissimi geni. Pertanto, un alterato profilo di metilazione del DNA è un marchio di quasi tutti i tipi di cancro umano, comprendenti il tumore della cute.

La S-adenosilmetionina (SAM) funziona come un donatore del gruppo metile, e la reazione è catalizzata da un gruppo di enzimi chiamati DNA – metiltransferasi (DNMTs). Il genoma delle cellule eucarioti codifica per due tipi di DNMTs che costituiscono il sostentamento di metiltransferasi (DNMTs) nel rinnovare le metiltransferasi (DNMT3A e DNMT3B). DNMT3 e DNMT3B sono essenziali per la nuova metilazione in ogni stadio dello sviluppo embrionale, laddove DNMT 1 è in grande parte responsabile del mantenimento del meccanismo della metilazione attraverso l'aggiunta di un gruppo metile nei siti semimetilati del DNA. Nelle cellule cancerose, l'alterata espressione di DNMTs rigarda l'attivazione trascrizionale dei geni tumori-correlati come i promotori oppure oncogèni ed anche i geni soppressori dei tumori. Due principali classi di geni che giocano un maggiore ruolo nella iniziazione e nella progressione tumorale sono geni soppressori di tumori (per esempio: p16, p53) e proto- oncogèni (per esempio: RAS, MYC, e FOS). RAS è una G- proteina monomerica associata con lacascata MAP – chinasi. La cascata MAP-chinasi consiste in un sistema di attivazione trascrizionale fosforilazione- mediato che è

responsabile dell'accrescimento e della divisione cellulare mediata dal Fattore GROWH (fattore di accrescimento). Le mutazioni nei geni soppressori del tumore sono recessive, ed il fenotipo mutante è espresso solo nelle condizioni di omozigosi. Un prodotto funzionale del gene oncosoppressore non è prodotto, pertanto, nello stato di omozigosi recessiva, risultandone una inibizione. In moltissimi tipi di tumore, i geni oncosoppressori sono ipermetilati dal " sistema " DNMTs che conduce alla inattivazione trascrizionale. Il silenzia mento trascrizionale dei geni oncosoppressori attraverso la promozione della ipermetilazione è in rapporto con la iniziazione, promozione e progressione della oncogenesi. Moltissimi geni critici coinvolti nella progressione del melanoma dai melanociti sono stati dimostrati acquisire mutamenti nella metilazione. L'espressione dell'inibitore chinasi ciclina-dipendente 2° (*CDHN2A*) è stata dimostrata essere inattivata dalla promozione della ipermetilazione nel melanoma cutaneo che codifica per l'inibitore p16 del ciclo cellulare, proteina appartenente alla famiglia INK4a / ARE. La proteina p16 inibisce la progressione del ciclo cellulare attraverso la inattivazione del complesso CDK – ciclina. RASSf1A (la famiglia di proteina 1 – A associata al domino RAS) è un gene oncosoppressore, che è coinvolto nella regolazione dell'apoptosi mitocondriale e nella migrazione cellulare, ed è stato dimostrato essere inattivato attraverso la promozione della ipermetilazione nel melanoma. Molti altri geni " *chiave* " coinvolti nella proliferazione e nella motilità delle cellule sono stati scoperti attraverso la ipermetilazione nel melanoma. Per esempio, la Fosfatasi e l'omologo della Tensina (PTEN), caratterizzati come oncosoppressori, sono stati ritrovati ipermetilati in più del 60% di melanomi. Altri geni importanti, quali TNFSF10D e COL1A2, che sono coinvolti nella migrazione cellulare e nella sintesi di collagene, sono metilati in più dell'80% dei casi di melanoma.

L'ipermetilazione del DNA inibisce la trascrizione del gene attraverso diversi meccanismi. Le proteine correlate al DNA metilazione – dipendente (MBDs) spontaneamente si legano ai siti ipermetilati delle regioni dei promotori, che poi aiutano nel silenziamento di geni attraverso il reclutamento di complessi di repressori trascrizionali. Oltre a MBDs , le regioni metilate si legano anche alla deacetilasi istonica (HDACs) e ad altre proteine rimodellanti la cromatina. HDACs rimuove i gruppi acetili dalle estremità degli istoni che conducono alla condensazione della cromatina. L'ipometilazione sopraggiunge nella regione regolatoria la promozione di molti geni che sono coinvolti nella regolazione del ciclo cel-

lulare, nella invasione, nella angiogenesi e nella metastatizzazione. Inoltre, questa ipometilazione nelle regioni centromeri che dei cromosomi è associata con la insta – bilità genomica.

In contrasto alla ipermetilazione del DNA, un livello globale di ipermetilazione è stato osservato quando il melanoma analizzato attraverso il panorama epigenomico della metilazione del DNA. Molteplici studi hanno rivelato che le ipometilazione globali del DNA sono gli eventi maggiormente caratteristici di moltissimi tipi di tumore comprendenti il melanoma e contribuiscono alla instabilità genomica attraverso l'attivazione di retro trasposizioni. L'aberrante espressione di antigeni del melanoma. MAGE, attraverso la promozione della ipometilazione interviene nel melanoma maligno. Il gruppo di geni Claudin 11 (CLDN11) codificano per proteine coinvolte nelle giunzioni cellulari. La inattivazione trascrizionale, mediata tramite la ipometilazione è stata osservata nel CLDN11 del melanoma maligno. Inoltre, sia la globale ipometilazione sia la ipermetilazione gene – specifica nei geni oncosoppressori costituiscono molto comuni mutamenti di metilazione osservati nel melanoma. La frequenza di metilazione di queste regioni promotrici condizionano il sito meta – statico delle cellule del melanoma, la inattivazione di CLDN11 osservata nel melanoma.

Le modificazioni dell'istone

Gli istoni sono proteine basiche che giocano un ruolo importante nella organizza – zione del DNA nel tenere uniti i nucleosomi. I nucleosomi costituiscono la base strutturale e funzionale nella organizzazione della cromatina nelle cellule eucarioti. Una delle caratteristiche formali dell'istone è la presenza nell'estremità delle regioni di parti N – terminali che sono ricche in residui carichi di lisina. Le estremità degli istoni possono essere assoggettati ad ampie modifiche che comprendono la metilazione e l'acetilazione che coinvolgono il gruppo ε – amino della lisina e la fosforilazione del gruppo – OH della serina. Tra le modificazioni dell'istone, l'acetilazione e la metilazione dell'istone sono state studiate in modo molto approfondito. L'acetilazione e la deacetilazione sono catalizzate da un istoneacetiltransferasi HATs e HDACs, rispettivamente, con il gioco di un importante ruolo nella regolazione del gene. L'acetilazione e la deacetilazione dei residui della lisina diminuiscono ed

aumentano il carico netto positivo, rispettivamente. Inoltre, l'acetilazione diminuisce l'affinità degli istoni nei confronti del DNA con la facoltà di accedere a diversi fattori trascrizionali associati alla attivazione di geni. Sull'altro versante, la deacetilazione aumenta l'affinità degli istoni nei confronti del DNA che pertanto aumentano la compattezza del complesso istonico che, infine, esita in una repres – sione della espressione del gene. Soprattutto, l'acetilazione e la deacetilazione della proteina istonica sono associate con la espressione e repressione di un gene, rispettivamente. La metilazione dell'istone avviene in prevalenza su di una sede di residui della catena della lisina e dell'arginina presenti nelle estremità H3 ed H4 delle proteine. La metilazione dell'istone modifica la idrofobicità delle proteine dell'istone ma non altera il carico netto della proteine istoniche. La metilazione delle estremità dei residui di lisina nell'istone conduce ad una compattezza nell'im-ballaggio del DNA, determinando una inibizione trascrizionale. L'espressione oppure la repressione non è solo totalmente dipendente dalla acetilazione o metilazione dell'istone ma anche dal grado e dalla posizione della metilazione. Differenti gradi di metilazione come mono -, di -, e tri- metilazione dei residui di lisina ed arginina sulle proteine istoniche determinano lo stato e l'espressione del gene. Come osservato, la trimetilazione nell'istone H3 alla lisina 9 (H3K9me3), in generale, è associata con la repressione del gene; all'opposto, la monometilazione e la demetilazione ai medesimi residui di lisina 9, in generale, sono associate alla attivazione della trascrizione di moltissimi geni. La metilazione dei residui 4, 36 e 79 della lisina sull'istone 3 (H3K4, H3K36, e H3K79) e la metilazione del residuo 20 della lisina sull'istone 4 sono considerati come impronte (marker) della attiva metilazione che conduce alla attivazione trascrizionale di geni specifici. Sull'altro versante, la trimetilazione della lisina 9 e dei residui 27 dell'istone 3 (H3K9me3) sono considerati come impronte (marker) di inattiva metilazione che promuovono la inattivazione trascrizionale dei geni. Una delle modifiche che intervengono durante la trasformazione di una cellula normale verso una cellula tumorale è la modifica nella espressione di HAT e HDACs. La fosforilazione dei residui di serina presente nelle estremità N- terminali dell'istone gioca un importante ruolo nella condensazione dei cromosomi durante la transizione dalla profase alla metafase durante la mitosi cellulare.

Diversi studi hanno mostrato che i livelli di espressione degli enzimi che modificano l'istone sono correlati con la sregolata proliferazione nel melanoma. Per esempio,

l'incrementatore dell'omologo zeste omologo (EZH2) è un enzima transferasi di metilazione dell'istone che appartiene alla famiglia H3K27 - KMT6. L'iperattivazione di EZH2 è stata osservata nel melanoma così come in altri tipi di tumore come nel caso del carcinoma della prostata ed in linfomi. La più alta espressione di EZH2 è associata alla disregolazione di inibitori del ciclo cellulare coinvolti nella progressione del ciclo cellulare. EZH2 anche media l'inattivazione trascrizionale della E- caderina, che è coinvolta nelle interazioni cellula – cellula. La più alta espressione di SETDB1, un membro della famiglia di H3K9 – KMT1, è stato ritrovato nel melanoma. La più alta espressione di SETDB1 aumenta nei casi di aggressività del melanoma attraverso la formazione di complessi con SUV39H1 ed altre H3K9 metiltransferasi. Nei tumori cutanei melanoma, sono state ritrovate proteine anti – apoptoiche come Bcl-2 e Bcl – xl come di sregolate laddove proteine anti apoptoiche quali Bax, Nim, Bak, Bid, Apaf1, e caspasi 3 sono state trovate anche disregolate. Modifiche nel ciclo redox di proteine proapoptoiche e antiapotoiche sono state correlate con una aberrante espressione di HATs e HDACs nel melanoma.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Intervento della modulazione epigenetica fotochimica sul melanoma

La dieta ricca in naturali sostanze fotochimiche come i flavinoidi, i polifenoli, ed altri alimenti possono giocare un ruolo cruciale nel mantenimento del normale stato di salute, così come nel favorire processi patologici. L'utilizzo nella dieta di agenti bioattivi fotochimici possono condurre a diverse malattie come i tumori. Il problema appare cruciale nella ricerca di una dieta preventiva per i tumori e per la loro cura. Possibili motivi sottesi all'utilizzo di sostanze fotochimiche naturali come chemio prevenzione e chemiofarmacologia sono dovuti alla loro origine naturale, alla disponibilità da fonti facili da raggiungere e da limitati effetti avversi. La comprensione del meccanismo di azione molecolare che comprende regole genetiche ed epigenetiche da parte di sostanze bioattive fotochimiche può raggiungere un obiettivo in una migliore posizione per prevenire i tumori. Molti agenti, come il solfo furano, le catechine – epicatechine, la curcuma, ed il resveratrolo hanno manifestato proprietà attive contro il melanoma. Tutti questi agenti intervengono anche secondo meccanismi epigenetici.

****

MECCANISMI DI IMMUNOSOPPRESSIONE DELLE RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE

Le radiazioni ultraviolette (UV), in particolare nella frequenza UVB, deprimono il sistema immunitario in più modi. Le UVB inibiscono la presentazione dell'antigene da parte delle cellule di Langerhans. Alte dosi, poi, di UV inducono la morte per apoptosi delle cellule di Langerhans. Inoltre, le UV deprimono l'espressione del maggiore complesso di istocompatibilità (MHC) di seconda classe sulla interfaccia molecole / attività della adesintrifosfatasi (ATP – asi) nelle cellule di Langerhans . Le UV deprimono anche l'espressione delle molecole della costimolatoria superficie B7 (CD80/86) che sono espresse sulle cellule presentanti l'antigene ed in modo cruciale per l'interazione con le cellule T. In coerenza con quanto sopra, le UV disregolano verso il basso l'espressione di CD80 e CD86 sulle cellule umane di Langerhans e sulle cellule dendritiche che si liberano nel sangue. Inoltre, le UVB inducono la formazione di specie reattive di ossigeno che possono contribuire all'indebolimento della funzione antigene delle cellule. La presentazione dell'antigene, d'altra parte, può essere anche danneggiata indirettamente dai foto prodotti acido cis-urocanico e da citochine immunosoppressive oppure da neuropeptidi (Swartz T., 2005) (20).

Il contatto degli allergeni sulla cute dei soggetti esposti ad UV non esita nella induzione di ipersensibilità da contatto ma induce tolleranza, finchè la applicazione dello stesso aptene diverse settimane più tardi non induce ipersensibilità da contatto (CHS). Ciò indica che la iniziale applicazione dell'aptene sulla cute esposta induce una non risposta immunitaria prolungata. D'altra parte, la risposta immunitaria con altri apteni non correlati non è soppressa, fatto che esclude che gli animali da esperimento sono stati generalmente immunosoppressi dalla iniziale esposizione UV. Ciò implica, ancora, che la non risposta immunitaria indotta dalle radiazioni ultraviolette è aptene-specifica, un fenomeno definito " tolleranza im – munitaria aptene-specifica". La tolleranza indotta dalle radiazioni ultraviolette appare essere mediata attraverso la generazione di cellule T suppressor aptene- specifiche, ribattezzate " cellule T regolatorie ". Il danno indotto dalle UVB al DNA costituisce un maggior " colpo " molecolare della immunosoppressione UV – media-

ta. D'altra parte, la riduzione del danno al DNA mitiga la immunosoppressione UV-indotta.

Similmente, la interleuchina -12 che manifesta la capacità di ridurre il danno al DNA può prevenire l'immunosoppressione UV indotta ed anche rottura della tolleranza. La presentazione dell'antigene da parte delle cellule di Langerhans danneggiate dalle U.V. nei linfonodi appare essere un essenziale requisito per lo sviluppo di " cellule T regolatorie ".

Orbene, la consapevolezza che le radiazioni UV avrebbero potuto indurre ad una depressione immunitaria ambientale per l'iniziazione della cancerogenesi nella cute, è stata raggiunta più di 40 anni or sono. Van der Leun e colleghi (1989) (21) hanno contribuito in questo campo della ricerca negli anni Ottanta e Novanta da esperimentazioni nei topi coinvolti in irradiazione con luce ultravioletta e nella formazione, quindi, di tumori dose – dipendenti. Inoltre essi dimostrarono gli effetti sistemici e locali delle UVR sul sistema immunitario. A far data da quel periodo, sono stati studiati molti aspetti del complesso meccanismo di immunosoppressione indotta da UV. Sebbene la maggior parte dei lavori sperimentali abbiano interessato i topi, appare chiaro che le UVR causano immunodepressione anche negli umani. L'evidenza che mostra l'importanza del sistema immunitario nel determinare il rischio di tumori della cute umana ha trovato una spiegazione, ed il dettaglio del modo secondo cui l'esposizione ad UVR può disregolare l'immunità nella formazione e nella progressione di tali tumori. L'aumentata conoscenza degli effetti delle UVB ha fornito anche la spiegazione della loro immunodepressione e, quindi, ha fornito un ulteriore meccanismo causale della cancerogenicità delle UVR.

BIBLIOGRAFIA

1) De Gruijl F.R., Forbes P.D. (1995): U.V – induced skin cancer in a hairless mouse model. Boessays 71: 651 – 660

2) De Gruijl F.R., van Kranen H.J., Mullenders L.H.F. (2001): UV- induced DNA damage, repair, mutations and oncogenic patways in skin cancer. J. Photochem. Photobiol B. 63: 19-27.

3) Fry R.J.M., Ley R.D. (1983): Ultraviolet radiation carcinogenesis. In: Slaga T.J. ed. Mechsanism of Tumor Promotion. Vol. 2. Boca Raton F.L.; CRC Press 1983. 75-76

4) Kripke M.L. (1990): Effects of U.V. radiation on tumor immunity. J. Natl. Canc. Inst. 82: 1392 – 1396.

5) Streilein J.W., Taylòor J.R., Vincek V. ed altri (1994): Relationship between ultraviolet radiation-induced immunosuppression and carcinogenesis. J. Invest. Dermatol. 103 (Suppl. 5): 1078 -1118.

6) Hardie I.R., Strong R.W., Hartley L.C.J. ed altri (1980): Skin cancer in Caucasin renal allograft recipients living in a sub- tropical climate Surgery. 87: 177-180.

7) Kress S., Sutter C., Strickland P.T. ed altri (1992): Carcinogenic specific mutational pattern in the p53 gene in ultraviolet B – radiation induced squamous cell carcinomas of mouse skin. Cancer Res. 52: 6400 – 6403.

8) Ziegler A. ed altri (1993): Mutation hotspots due sunlight in the p53 gene of nonme- lanoma skin cancers. 90: 4216 – 4220.

9) Daya-Grosjean L., Dumaz N., Sarasin A. (12995): The specificity of mutation spectra in sunlight induced human cancers. J. Photochem. Photobiol. B. 28: 111-124.

10) Daya-Grosjean L., Sarasin A.: UV specific mutations of human patched gene in basal cell carcinomas from normal individuals and xeroderma pigmentosum patients- Mutat Res. 450: 193-199.

11) Cleaver J.E., Crowley E. (2002): UV damage, DNA repair and skin carcinogenesis. Front. Biosci 7: 1024 – 1043.

12) Wei Q., Lee J.E., Gershenwald J.E., Ross M. I., Mansfield P.F., Strom S.S., Wang L.E., Guo Z., Qiao Y., Amos C.I ed altri (2003): Repair of light – induced DNA damage and risk of cutaneous malignant melanoma. J. Natl. Cancer Inst. 95: 308 – 315.

13) Hoeijmarkers J.H.(2009): DNA damage, aging, and cancer N. Engl, J. Med, 361: 1475-1485.

14) Meyskens F.L. Jr., Farmer P., Fruehauf J.P. (2001): Redox regulation in human melanocytes and melanoma. Pigment. Cell Res. 14: 148 – 154.

15) Shultz I., Mahler H.C., Boiteux S., Epe B. (2000): Oxidative DNA base damage indu-ced by singlet oxygen and photosensitization: Recognition by repair endonucleases and mutagenicity. Mutat. Res. 461: 145 -156.

16) Valverde P., Healy E., Jackson I., Rees J .L., Thody A.J. (1995): Variants of the mela-nocyte –stimulating hormone receptor gene are associated with red hsair and fair sdkin in humans- Nat. Genet. 11: 328 -330-

17) Abdel – Malek Z.A., Ruwe A., Kavanagh – Starner R., Kadekaro A.L.; Swope V., Haskell-Luevano C., Koikov L., Knittel J. J. (2009): Alpha – MSH tripeptide analogs acti- vate the melanocortin I receptor and reduce UV- induced DNA damage in human melanocytes. Pigment. Cell Melanoma Res. 22: 635 – 644,

18) Yao Shen, Milda Stanislauskas, Gen Li, Deyou Zheng, Liang Liu (2017): Epigenetic and genetic dissections of UV – induced global gene dysregulation in skin cells through multi- omics analyses. Scientific Reports 17: 42646.

19) Dhanamjai Penta, Bagganashekar S. Somashekar, Syed Musthapa Meeran (2018): Epigenetic of ski cancer: Interventions by selected bioactive phytochemicals 34 (1): 42-49.

20) Schwartz T. (2005): Mechanism of UV. Induced immunosuppression. Review. Keio J. Med 54 (4): 165 – 171.

21) van der Leun J.O., Takizawa V., Longstreth J.D. (1989): CHAPTER 2. Human Health. In: Environmental Effect Panel Health. United Nations Environment Programme (UNEP).

****

CANCRO NEGLI UMANI:

GENERALITA' SUI TUMORI DELLA CUTE.

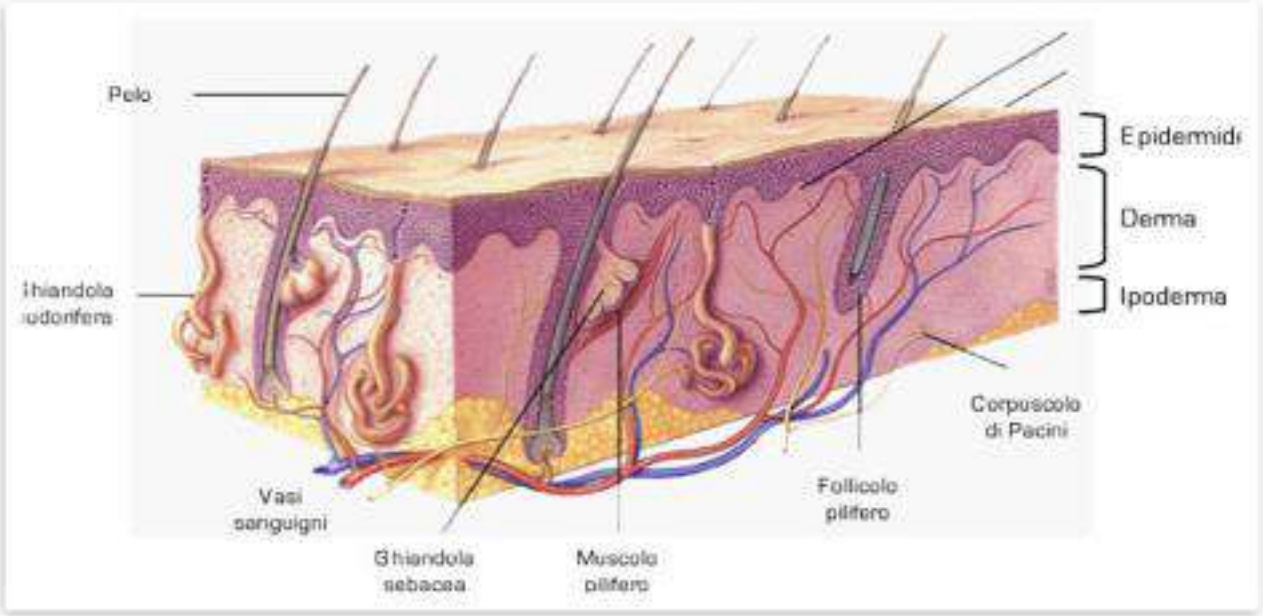


FIGURA 9 ANATOMIA DELLA CUTE

Kateryna V. Laikova ed altri (2019) (1) ricordano: *che il cancro della pelle è il più comune tumore maligno nel mondo, interessando uomini e donne di ogni colore della pelle. L'incidenza dei tumori di tutti i tipi è in aumento; tra i tumori diagnosticati più recentemente, uno su tre è un tumore della pelle. Le persone con la pelle chiara oppure le popolazioni esposte alla luce solare vengono maggiormente colpite dal tumore della pelle; i tumori più comuni in queste popolazioni sono il melanoma ed i tumori non melanoma (che comprendono il carcinoma a cellule squamose, il carcinoma a cellule basali, la malattia di Bowen, il cheratoacantoma, e*

la cheratosi attinica). Grande quantità di tempo e denaro sono stati spesi nelle ricerche in tutto il mondo in uno sforzo di studiare i tumori; come risultato, l'incidenza di mortalità è stabile e in possibile decremento. Ciò detto l'Organizzazione Mondiale di Sanità ancora stima che, ogni anno sopraggiungono globalmente tra i 2 e i 3 milioni di tumori della cute non melanoma e circa 132.000 melanomi. La capacità di progressione e le caratteristiche generali dei melanomi sono molto più severe rispetto a quelle dei tumori cutanei non- melanoma; l'incidenza dei tumori cutanei non melanoma varia estesamente con la più alta incidenza in Australia e la più bassa incidenza in alcune parti dell'Africa. Questo modello risulta dipendente sia dal colore della pelle che per le esposizione al sole in queste aree del pianeta. Con una incidenza di circa l'80 per cento, il carcinoma a cellule basali comprende la massa dei tumori non- melanoma. I tumori della pelle a callule basali ed a cellule squamose sono più sensibili al trattamento rispetto al melanoma e sono meno nocivi oltre che sopraggiungere con maggiore frequenza rispetto al melanoma. D'altra parte, il melanoma, che è altamente metastatico e resistente alle terapie, ed aggressivo, è responsabile per il 75 % di tutti i decessi causati dai tumori della cute, sebbene comprende solo il 5 – 10 per cento dei casi diagnosticati. L'aggravio del melanoma interessa principalmente le popolazioni dell'Australia, del Nord America e le popolazioni europee, così come le persone di tutte le popolazioni che sono di età più giovane e / oppure di sesso maschile. Due non frequenti tumori della cute sono il carcinoma a cellule di Merkel e le protuberanze di dermatofibrosarcoma che si manifestano raramente. Mentre l'incidenza del carcinoma di Merkel è da 4,5 a 5,5 volte più bassa rispetto al melanoma, questo tumore è particolarmente aggressivo e metastatizza ad uno stadio precoce. A due anni dalla diagnosi, la mortalità è approssimativamente del 30 %, e raggiunge il 50 % a 5 anni dalla diagnosi. Il carcinoma di Merkel è la seconda causa di morte dei tumori della cute dopo il melanoma, anche se è responsabile di meno dell'uno per

cento dei tumori maligni della cute. Le protuberanze di dermatofibrosarcoma che si manifestano circa 1,3 – 7,5 volte meno del carcinoma a cellule di Merkel, metastatizzano raramente ed in generale hanno una prognosi migliore. Sfortunatamente, senza una diagnosi ed un trattamento precoce, questo tumore invasivo può invadere e infiltrarsi in una varietà di tessuti, che comprendono il tessuto lipidico, il tessuto muscolare ed il tessuto osseo. Una semplice ricerca su Google per il melanoma (> 34.000 risultati) dimostra l'importanza di questo tumore per le po- polazioni umane. Una delle medie mete di questa review è aumentare l'attesa di vita dei pazienti con cancro della cute. La cute, la parte dell'uomo più grande del corpo, è complessa. Un adulto ha tra 1,2 e 2 metri quadrati di pelle, responsabile di circa il 15- 17 % della totale massa corporea. Nella pelle, ci sono diversi tipi di tessuto organizzato da cellule tipo in quattro strati. Lo strato corneo, che costituisce una barriera nei confronti dell'ambiente, consiste in cellule cheratinizzate morte. Il tessuto sottocutaneo (sottocute) contiene fibroblasti, adipociti e macrofagi. L'epidermide ed il derma sono entrambi costituiti da cellule epiteliali, mesenchimali, ghiandolari e componenti neuro vascolari. Lo strato esterno della cute, l'epidermide, di origine ectodermica, è il primo punto di contatto del corpo con i batteri, i virus, gli agenti chimici, le radiazioni e l'umidità. Le particolari caratteristiche dell'epidermide, sia di natura biologica che fisica, determinano qual è la risposta ai fattori stressanti ambientali come i patogeni infettivi, i tossici chimici e la luce U.V. Costantemente esposta alle radiazioni ultraviolette da esposizione solare e da altre fonti, l'epidermide è altamente suscettibile ai danni al DNA. La radiazione UVB (280 – 315 nm) che comprende meno del 2 % dei raggi UV di origine solare, è considerata la maggiore causa ambientale del cancro della pelle. UVB è implicata sia nella iniziazione che nella promozione tumorale. UVB penetra completamente nell'epidermide (0,03 – 0,13 nm all'istante) ed è capace di penetrare debolmente nel derma (1,1 nm all'istante

). Quando ciò accade, il danno causato permette a questa area di diventare il focal point di un nuovo tumore. Il melanoma è il più mortale dei tumori della cute. Prima di poche decine di anni fa, l'incidenza di questo tipo di cancro, che è capace di dare metastasi ed è sempre molto difficile da trattare, era in sensibile e significativo accrescimento, cosicchè i casi di melanoma sono in aumento stabile rispetto ad altri tumori. A differenza delle cellule che danno origine al carcinoma squamoso e basocellulare, non è conosciuto dove si originano le cellule del melanoma. Ci sono diverse teorie: melanociti indifferenziati possono dare origine a precursori del melanoma, oppure queste cellule possono prendere origine da progenitori di melanociti nella regione protuberante dei follicoli piliferi oppure da precursori delle cellule di Schwann che derivano dalla cresta neurale. D'altra parte, il carcinoma a cellule squamose è conosciuto come originare nelle cellule dello strato basale dell'epidermide da cellule staminali progenitrici. Mentre sia il carcinoma a cellule squamose ed il melanoma frequentemente metastatizzano, il carcinoma a cellule basali no. Le origini del carcinoma a cellule basali (il più comune tumore cutaneo nel mondo) sono molto più facili da investigare. E' stato proposto che questo si sviluppa sia dalle cellule della regione protuberante che dai follicoli piliferi (un'area ricca in fili di cellule di cheratinociti). La controversia riguarda l'esatta origine cellulare delle cellule del carcinoma basale. L'evidenza di studi effettuati mostra l'origine nelle linee cellulari con follicoli piliferi e nicchie meccanosensoriali. La determinazione della identità delle cellule tumorali nei tumori solidi è sempre stata una sfida è lo ri-mane tuttora. Fortunatamente, ciò non accade per i tumori della cute. Invero, come per un organo, la cute si presta essa stessa alla ricerca sperimentale; essa è più accessibile degli organi interni ed è costituita da compartimenti cellulari ben definiti. Inoltre, modelli di topo ingegnerizzati che imitano la progressione di melanociti e di cellule cutanee cancerose nell'umano sono stati opportunamente costruiti. Questo è importante perché noi abbiamo la

necessità di conoscere il punto di partenza da cui proviene l'assalto di questi tumori aggressivi. Per esempio il dermatofibrosarcoma protuberans , uno dei non frequenti tumori cutanei sopramenzionati, è conosciuto essere un tumore mesenchimale che origina dai fibroblasti. Si tratta del più comune di tutti i dermatosarcomi, che interessa il derma ed il tessuto sottocutaneo. Sebbene non è un tumore frequente, conoscendo il tessuto che dà origine ad esso e che lo alimenta esso ci fornisce informazioni importanti come sconfiggerlo. Dal fatto che le precise origini di alcuni tumori rimangono sfuggenti c'è tranquillamente spazio per nuove ed inaspettate scoperte. L'origine di un altro non frequente tumore, il carcinoma delle cellule di Merkel, è stato fortemente collegato alle cellule di Merkell del poliomavirus. In un grande numero di casi (> 80 %), questo tumore è stato ritrovato sopraggiungere in modo concomitante alle cellule di Merkell del poliomavirus, un membro della normale flora virale umana. Mentre è molto comunemente ritenuto che il carcinoma delle cellule di Merkell deriva dalle cellule di Merkell della cute o da altro precursore comune, la sua origine è tranquillamente fonte di dibattito.

Noi tendiamo a pensare della luce solare come la luce visibile proveniente dal sole; la luce bianca fatta di differenti lunghezza d'onda con un prisma può essere separata come un arcobaleno. D'altra parte, la radiazione solare è data dalla combinazione di questo spettro visibile e la radiazione ultravioletta (UVR), che comprende differenti lunghezze d'onda classificate, come già detto, in tre gruppi. Le più corte e pericolose lunghezze d'onda, < 295 nm, sono classificate come UVC. Fortunatamente, la maggior parte della radiazione UVC è assorbita dall'atmosfera prima di raggiungere la superficie terrestre e la nostra cute. UVR solare, la radiazione che penetra l'atmosfera e raggiunge la superficie terrestre, ha lunghezza d'onda > 295 nm ed è classificata come UVA e UVB. Mentre UVB (280 – 315 nm) rappresenta solo il 5 % della radiazione solare, essa è molto più efficace dell'UVA nel

causare danni al DNA. Essa causa il cancro e scottature solari sia negli uomini che negli animali, anche se penetra solo negli strati superiori della cute. La radiazione UVA (315 – 400 nm), che rappresenta il 95 % della radiazione solare, penetra più profondamente nei tessuti. Per la maggior parte dei casi, si ritiene che UVA ha causato piccoli danni oltre rughe e segni di stress a livello cosmetico e in rapporto all'età del soggetto. D'altra parte, negli studi epidemiologici, è difficile separare gli effetti causati da UVB, UVA e la luce visibile. Pertanto, queste diverse lunghezze d'onda sono tipicamente raggruppate insieme e trattate in modo unito. Generalmente, UVR è un importante fattore di rischio per tutti i tumori della cute ed è considerato come un " carcinogeno completo " poiché causa danni alla cute di carattere generale (non specifici) e mutazioni e funziona sia come agente iniziatore che promotore dei tumori. UVR è responsabile del danno al DNA (laddove dà origine a forme di dimeri di pirimidina ciclo butano) e mutazioni genetiche, che comprendono la mutazione del gene oncosoppressore p53, di geni interessati nel DNA Repair e /o nell'apoptosi delle cellule ammalate per danno esteso al DNA. Attraverso l'induzione della citochina immunosoppressiva interleukina – 1 e il Fattore – alfa (TNF- α), UVR aumenta i livelli di stress ossidativo e delle risposte infiammatorie correlate. Tutti tra questi effetti negativi giocano un importante ruolo nella fotosensibilità della cute ed aumentano in modo rimarchevole la probabilità della iniziazione del cancro della pelle. La quantità di UVR che attualmente raggiunge la superficie della terra è influenzata da diversi fattori che comprendono: la deplezione dello strato di ozono, l'intensità di UV, la latitudine, l'altitudine e la stagione dell'anno. Il Sud America riceve la maggior quantità di radiazioni ultraviolette, particolarmente nelle Ande Peruviane ed in tutta la regione dell'Altopiano. Le seguenti regioni qui citate hanno i livelli più alti di UV: Australia (Darwin), Brasile (Rio de Janeiro), Cuba (Havana), Kenya (Nairobi), Madagascar (Tananarive), Mon- zambico (Maputo), Panama (Panama), Singapore (Singapore), Sri Lanka (

Colombo), Tailandia (Bangkok) e Vietnam (Hanoi). Nel 1992 il Canada ha introdotto l'uso dell'Index UV (che ha un range da 0 a + 11) come linea di indirizzo che concerne anche quanto avviene per la deplezione di ozono e come questo fattore potrebbe aumentare l'irradiazione ultravioletta (UV). Per esempio, tra marzo e settembre, l'Index UV in Vancouver (Canada) potrebbe essere 3 oppure più alto. Quando l'Indice UV è pari a 3 o più alto la pelle dovrebbe essere protetta il più possibile. E' stato stimato che l'esposizione UV, e pertanto un alto Indice di UV, è una delle principali cause del 65 % dei melanomi e del 90 % dei tumori della cute non-melanoma. Le radiazioni artificiali UV sono pericolose come le fonti naturali; l'uso di lettini abbronzanti di UV predispone al cancro della cute. La popolarità elevata delle attività all'aperto, in aggiunta alle abitudini di abbronzatura artificiale, così come la veloce deplezione dello strato di ozono, hanno tutti contribuito all'aumentata esposizione a UVR. Nello stesso tempo, è anche importante ricordare che ci sono positivi effetti di dosi moderate di raggi ultravioletti che contribuiscono alla vita degli abitanti della terra comprendenti anche gli umani. Uno dei più conosciuti e più positivi effetti dell'esposizione umana alla esposizione sia solare che artificiale delle radiazioni è la produzione UVB – indotta di vitamina D nella cute. La deficienza di vitamina D (< oppure = 20 ng/mL) è associata ad un aumento di incidenza e di peggior prognosi di diversi tipi di cancro, comprendenti il melanoma. Trattamenti coronati da successo per diverse malattie della pelle, quali la psoriasi, la vitiligine, la dermatite atopica, e la sclerodermia localizzata, comprendono la irradiazione solare (elioterapia) o artificiale con UV (fototerapia). UV generano anche ossido di azoto (NO), che la ricerca ha dimostrato che può ridurre la pressione sanguigna e generalmente migliorano la salute dell'apparato circolatorio. E, di importanza fondamentale, UVR determinano sulla cute, come detto, la formazione della forma utile di vitamina D che, unitamente al paratormone, la calcitonina, regolano tutti il metabolismo del calcio. L'apporto della vitamina D è

fondamentale oltre che nell'accrescimento e nel metabolismo del calcio nella riparazione delle fratture ossee. Differenti modelli di esposizione UV, così come differenti modelli molecolari intracellulari, hanno effetto sullo sviluppo di melanomi contro tumori non – melanoma. Il carcinoma a cellule squamose può sopraggiungere in assenza di esposizione UVR; questa circostanza è anche associata con cicatrici, ferite non guarite e lesioni croniche causate da attivi o precedenti processi cronici immunoinfiammatori. Questo non è il caso del carcinoma a cellule basali o del mela- noma. D'altra parte, quando sopraggiungono in certi umani, questi tumori sono in accordo: carcinoma a cellule squamose, carcinoma a cellule basali e melanoma tutti con maggiore frequenza interessano coloro che sono più anziani, con capelli rossi, occhi bleu e di carnagione chiara. Dopo gli ultimi periodi della storia, la colonizzazione europea e l'emigrazione causata da guerre e da problemi di ordine politico ha condotto gli umani con fenotipo più vulnerabile a vivere in zone del pianeta con talvolta più alta intensità di esposizione ad UV. Studi di insorgenza del melanoma nel continente Sud Americano hanno mostrato una forte correlazione tra la stirpe di Europei di pelle chiara e insorgenza di melanoma. Un aumentato ri- schio di questi tumori è stato in modo consistente associato a varianti del gene (MC1R) del recettore della mela cortina 1. Il gene MC1R, un recettore accoppiato alla proteina G melanocitica, è stato riconosciuto regolare la pigmentazione della cute e la risposta alla radiazione UV, due fattori entrambi coinvolti nel rischio di melanoma. Questo è un gene dotato di elevato polimorfismo, di frequente trovato in soggetti biondi, individui sensibili ad UV (come descritto sopra) che sono inclini a contrarre melanoma come il risultato di una carenza di melanizzazione epidermica e di sottofunzione dei meccanismi di DNA Repair che avvengono quando il gene ha una disfunzione. Questo fatto è importante perché il segnale MC1R, ottenuto attraverso l'attivazione di adenilciclasi e la generazione di un secondo messaggero cAMP, è ormonalmente controllata dal

postivo agonista della melanocortina. Questa protegge la cute in due differenti maniere. In primo luogo, il segnale MC1R aumenta la produzione e l'accumulo di eumelanina nell'epidermide attraverso la induzione di aumentata sintesi di pigmenti di melanina. La risultante metanizzazione blocca la penetrazione nella cute di raggi UV. Quando la radiazione UV non può entrare, il rischio del danno superficiale della cute, la muta –genesi e lo sviluppo del cancro sono diminuiti. In secondo luogo, il segnale MC1R rende i melanociti meno resistenti alla radiazione UV attraverso l'imbrigliamento del nucleotide dell'DNA Exicision Repair e la resistenza ossidativa. L'ormone dell'asse di stimo lazione del melanocita (MSH)-MC1R gioca un ruolo di primo piano nel determinare il tipo e la quantità di melanina prodotta dai melanociti. In tal modo, questo rappresenta un meccanismo protettivo innato della pelle. L'esposizione alla radiazione UV è uno dei fattori di rischio associato alla immuno- soppressione con il carcinoma di Merkell. L'RNA messager trascritto delle cellule di Merkel del poliomavirus (fortemente associato alle cellule del carcinoma di Merkel) dell'antigene piccolo t ha avuto un aumento dose dipendente dopo irradiazione UV sotto forma di irradiazione solare. Inoltre, le cellule del carcinoma di Merkel che non sono associate con le cellule di Merkel del poliomavirus si sviluppano direttamente da mutazioni associate a U.V. C'è un grande aumento di incidenza del carcinoma di Merkel tra gli individui dalla pelle chiara a confronto con l'incidenza nei soggetti con pelle scura. Le lesioni sono molto più facili a svilupparsi sulle aree della pelle molto più frequentemente esposta al sole, quali il capo, il cuoio capelluto, il naso, le orecchie, le gambe. In modo simile a moltissimi altri tipi di tumore della cute, la letteratura conferma che il dermatofibrosarcoma protuberans è il solo senza alcun collegamento ovvio diretto con la R.U. Questo raro tipo di tumore tende a formare lesioni sul tronco (spalla, petto, addome, schiena, natica), un'area del corpo non esposta al sole con la stessa frequenza del capo e delle gambe. E' anche d'obbligo ricordare l'importante

ruolo della immunosoppressione nel favorire lo svi luppo del carcinoma a cellule squamose, che è estremamente frequente in soggetti riceventi organi trapiantati e rappresenta una delle maggiori cause di morbidità dopo trapianto d'organo. Per di più, il ruolo di alcuni virus nel promuovere i tumori non- melanoma della cute è noto. La base di tale teoria è rappresentata dalla geno- dermatosi epidermodisplasia verruciforme (EV), in cui fattori patogenetici quali una infezione da parte di papilloma virus umani così come l'esposizione alle radiazioni solari sono considerate responsabili della trasformazione maligna di lesioni EV verso il cancro della pelle da alcune decadi.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Sorgenti naturali:

Carcinoma delle cellule basali (basalioma) e carcinoma squamoso (spinocellulare) cutaneo:

Nella Monografia della IARC del 1992 (IARC, 1992) (1a), la valutazione dell'associazione causale del basalioma e del carcinoma squamoso con le radiazioni solari si è basata sui dati descrittivi nelle popolazioni Caucasiche, che hanno mostrato associazioni positive con la residenza alle basse latitudini e rara evenienza nelle sedi anatomiche non esposte alla luce solare. La valutazione è stata anche basata su studi caso – controllo e studi di coorte dove erano state valutati retro-spettivamente i soggetti esposti al sole. La maggior parte degli studi analitici pubblicati da allora hanno anche utilizzato una notevole quantità di soggetti esposti alla luce solare, fino a studi più recenti che hanno avuto come obiettivo le misure ambientali di UV e che hanno utilizzato segni clinici di danno cumulativo alla pelle come le lentiggini solari e la cheratosi attinica, disponibili a: http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/Vol100D-01-Table2.1.pdf e

HYPERLINK "http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/Vol100D-01-Table2.2.pdf" http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/Vol100D-01-Table2.2.pdf e http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/Vol100D-01-Table2.3.pdf Riguardo al basalioma, tutti gli studi, eccetto uno (Corona ed altri, 2001) (2) hanno mostrato un'associazione positiva con l'irradiazione solare a qualsiasi epoca della vita o complessivamente. Tra gli studi che hanno raccolto informazioni sulla presenza di cheratosi attinica (Green ed altri, 1996; Corona ed altri, 2001; Walther ed altri, 2004; Pelucchi ed altri, 2007) (3 – 2 – 4 – 5), tutti hanno mostrato che si tratta di un grande fattore di rischio (Tabella 2.1 e 2.3 on line). In particolare Green A. ed altri (1996) (3) hanno studiato il cancro della cute nella popolazione australiana subtropicale, con esame della mancanza di occupazione o in rapporto invece ad essa. Essi spiegano che, poiché non è possibile monitorare accuratamente il cancro della cute utilizzando metodi di routine, sono state effettuate speciali osservazioni in Nambour, una tipica comunità subtropicale, nel Queensland, in Australia. Le stime di incidenza riportate sono state basate su tumori della cute trattati dai medici tra il 1986 ed il 1992 e nuovi casi diagnosticati dai dermatologi in due esami clinici nel 1986 e nel 1992. Tra gli uomini e le donne di età i 18 - 69 anni nel 1986, l'incidenza sistemata per età del basalioma è stata 2,074 ed 1,579 per 100.000 per anno, rispettivamente- la più alta incidenza di uno specifico cancro è stata sempre riportata. Il carcinoma a cellule squamose (spino cellulare) è insorto alla frequenza della metà rispetto al basalioma tra gli uomini ed a circa un terzo di frequenza rispetto al basalioma nelle femmine. Sebbene atteso, la cute chiara, una storia di ripetute esposizioni solari, e patologie non maligne della cute da parte del sole diagnosticate dai dermatologi sono state associate fortemente con entrambi i tipi di cancro della cute, laddove non sussisteva occupazione lavorativa all'aperto. In modo significativo autoselezione è stata osservata tra i lavoratori all'aperto, dal fatto che le persone con pelle chiara o media e tendenza all'esposizione solare

erano sistematicamente sottorappresentati tra coloro esposti per lungo periodo di tempo a lavori all'aperto sebbene questi assommavano ad oltre l'ottanta per cento dello stesso studio della comunità. L'effetto mitigante di questo bias di selezione può in parte spiegare il paradosso della mancanza di quantitativa evidenza di un ruolo causale tra l'esposizione al sole ed il cancro della pelle negli umani.

E' stato proposto che l'associazone tra il basalioma e l'irradiazione solare può variare secondo il sottotipo istologico e la sede anatomica (Bastiaens ed altri, 1998) (5) . Infatti, Maarten T. Bastiaens ed altri sono partiti dall'assunto che il basalioma è tra i più comuni tumori nei soggetti di carnagione bianca. Hanno ribadito che i fattori eziologici comprendono le radiazioni ultraviolette e ionizzanti, carcinogeni chimici e possibili infezioni con i papilloma virus umani. A causa di differenze cliniche ed istologiche, sono stati suggeriti meccanismi patogenetici differenti a seconda dei differenti sottotipi di basalioma. Gli Autori hanno studiato le caratteristiche del paziente e del tumore di tutti i basaliomi diagnosticati e/o trattati presso il Dipartimento di Dermatologia e di Chirurgia Plastica dell'Ospedale dove prestano servizio tra il 1985 ed il 1996, e quindi hanno effettuato una review della letteratura pubblicata. Sono state osservate alcune importanti differenze tra i pazienti con lesioni nodulari e superficiali di basalioma. L'incidenza del basalioma superficiale è stata più alta nelle femmine ed è stata vista nei pazienti più giovani a confronto con le forme di basalioma nodulare. Quest'ultimo istotipo è occorso soprattutto nella regione del capo / collo: nei maschi si sono visti con maggiore frequenza sulle orecchie, e nelle femmine si sono osservati in modo predominante sulle palpebre, sulle labbra, sul collo. Il basalioma superficiale si è manifestato soprattutto nella regione del tronco ed ha interessato in modo significativo più spesso il tronco nei maschi rispetto alle femmine, laddove le gambe erano, invece, la sede più comune. Questi risultati suggeriscono in modo molto evidente che il

sottotipo superficiale del basalioma costituisce un gruppo a se stante del basalioma. Per tale motivo, i risultati dello studio appaiono supportare il ruolo eziologico dell'esposizione solare in questi tumori; d'altra parte, questo ruolo può assumere differente importanza per ciascun sottotipo. L'esposizione cronica al sole può rappresentare un fattore eziologico nel basalioma nodulare a confronto con l'esposizione al sole intermittente nel basalioma superficiale. Altri, fattori – ricordano gli Autori – quali le differenze nella sede anatomica specifica, fattori legati all'ospite e bias di assegnazione, possono anche giocare un ruolo nelle differenze trovate tra i diversi sottotipi. Sebbene uno studio caso- controllo ha mostrato questa variabilità per l'esposizione solare (Pelucchi ed altri, 2007) (6), uno studio di coorte coevo non lo ha dimostrato (Neale ed altri, 2007) (7). Pelucchi ed altri (2007) ((5) hanno ipotizzato che differenti sottotipi clinico – patologici e differenti sedi anatomiche del basalioma possono spiegare le differenti caratteristiche e i meccanismi del suo sviluppo. D'altra parte, secondo gli Autori esistono scarse informazioni sulle potenziali differenze circa i fattori eziologici per quanto riguarda il basalioma, secondo l'istotipo e la localizzazione anatomica. Pertanto gli Autori hanno analizzato i dati da uno studio caso –controllo italiano, che comprendeva 528 soggetti diagnosticati di recente, istologicamente confermati come basalioma e 512 controlli di soggetti ricoverati nello stesso ospedale in condizioni acute. L'odds ratio multivariata (OR) di forme di tipo nodulare (OR = 1,53) ma non superficiali (OR = 0,71) di basalioma era aumentata in rapporto alla esposizione alle radiazioni solari di tipo lavorativo. Considerando la sede anatomica del basalioma, i corrispondenti valori sono stati 1,46 per il capo/ collo e 0,74 per la localizzazione al tronco. Sono stata osservate associazioni dirette con l'esposizione solare di tipo ricreativo, il colore degli occhi, il colore rosso dei capelli, e, quindi, il numero e l'età più giovane di severi episodi di scottature solari, unitamente ad alcune differenze circa il rischio tra i differenti istotipi e le localizzazioni anatomiche. Secondo gli Autori, il loro studio

ha confermato il ruolo di (intermittenti) esposizioni al sole e le caratteristiche fenotipiche come fattori di rischio per il basalioma, ed ha suggerito differenze eziologiche tra gli istotipi nodulari e superficiali e tra le localizzazioni capo /collo e le localizzazioni al tronco. Neale ed altri (2007) (7) hanno preso in considerazione il basalioma, dove l'esposizione cumulativa a U.V. è associato al rischio. Essi hanno evidenziato che un'alta proporzione di lesioni riguardano il tronco, che è generalmente la regione meno esposta al sole rispetto al capo che è il sito più colpito. Gli Autori hanno ipotizzato che i meccanismi fenotipici predisponenti e l'esposizione al sole causano basaliomi al capo ed al tronco e variano in un modo che spiega anomalie nella distribuzione della sede affetta. Lo studio è stato condotto nel contesto del Nambour Skin Cancer Study, uno studio basato sul follow – up tra 1621 soggetti partecipanti con possibili complete documentazioni, tra il 1992 ed il 2004. Gli Autori hanno messo a confronto le caratteristiche del fenotipo e dell'esposizione al sole dei soggetti che hanno sviluppato un primo basalioma del capo e del tronco con quelli dei partecipanti al gruppo con diagnosi negativa di basalioma. Il basalioma del tronco è stato più frequente negli uomini; esso è anche insorto in soggetti più giovani rispetto a quelli colpiti al capo. Si è evidenziata una positiva associazione tra la sensibilità al sole ed il basalioma al capo che era assente per quanto riguardava il basalioma del capo. Un alto numero di cheratosi solare ha conferito un più alto rischio di tre volte sia per il basalioma del tronco che del capo. Il basalioma del tronco ha dimostrato una particolare forte associazione con il numero di soggetti esposti al sole e con lentiggini solari al tronco, laddove le moltissime lentiggini hanno conferito un grado di rischio maggiore di tre volte per il tronco, a confronto con un rischio aumentato del 50 % di basalioma al capo. Nello studio i relativamente piccoli numeri di tumori possono avere limitato la possibilità di significative inferenze statistiche. Gli Autori hanno concluso che il basalioma del tronco risulta dalla sovraesposizione delle cellule basali dell'epidermide alla

radiazione ultravioletta. Ciò può derivare da esposizioni acute di grado intenso a causare danno solare tra persone che hanno l'abitudine di abbronzare la cute della faccia generalmente meno suscettibile agli effetti delle radiazioni ultraviolette. Per il carcinoma a cellule squamose (carcinoma spinocellulare), mentre gli studi caso – controllo hanno teso a dimostrare una piccola associazione con l'irradiazione solare, gli studi di coorte hanno mostrato in modo uniforme significative positive associazioni . La presenza di cheratosi attinica, di cui una proporzione è precursore di carcinoma a cellule squamose , è stato il più grande fattore di rischio identificato (Tabella 2.3 on line ; Green ed altri, 1996) (3).

Pedro Andrade ed altri (2012) (8) hanno effettuato un'analisi retrospettiva di tutti i pazienti con cancro della cute non –melanoma basata su analisi istopatologia di tutte le biopsie effettuate tra il 2004 ed il 2008 in un Dipartimento di Dermatologia in Brasile a Rio De Janeiro. E' stato identificato un totale di 3075 tumori della cute non- melanoma, che rappresentano l'88% di tutti i tumori maligni della cute (n= 3493) diagnosticati nello stesso periodo. Di questi, il 68,3 % era costituito da carcinomi a cellule basali. La maggior parte dei pazienti con tumore non-melanoma era costituito da donne ed al di sopra di 60 anni di età. Di tutti i tumori non- melanoma, l'81,7 % (n = 1443) era localizzato nella pelle esposta al sole, ed ha rappresentato il 95,1 % dei tumori della cute nei soggetti con cute esposta al sole. Il tumore della pelle non – melanoma è stato il più frequente tumore maligno della cute nella maggior parte delle localizzazioni anatomiche, eccetto che all'addome ed alla pelvi, sopra il 95 % di tutti i tumori maligni della pelle nel volto, sul naso e sul cuoio capelluto erano tumori della cute non- melanoma. Il carcinoma a cellule basali era chiaramente predominante in tutte le localizzazioni, eccetto che nel lembo superiore ed inferiore, nel labbro inferiore ed ai genitali, dove il carcinoma squamoso rappresentava rispettivamente il 77,7 %, il 77,4 %, il 94,7 % ed

il 93,3 % dei tumori della cute non – melanoma. Gli Autori concludevano che, essendo il più comune tipo di tumore, il cancro non – melanoma potrebbe essere messo sotto sorveglianza, in ragione di monitorare la sua dinamica epidemiologica, per efficienti misure di prevenzione e di applicazione di adeguate cure. Gli Autori hanno bene evidenziato che il 64,2 % di tutti i tumori maligni della cute (n = 2241) erano localizzati in zone del corpo esposte al sole. In modo analogo, il 68,7 % di tutti i carcinomi a cellule basali (n = 1443) ed il 70,7 % di tutti i carcinomi squamosi (n =689) erano stati diagnosticati in zone del corpo esposte al sole. Questo risultato circa il fatto che il tumore maligno della cute non- melanoma ha rappresentato il 95 % di tutti i tumori maligni sulla cute foto esposta significa che, in effetti, questa associazione è statisticamente significativa ($p < 0,001$).

Nilton Nasser ed altri (2015) (9) hanno effettuato uno studio di incidenza e di morbilità dei carcinomi squamosi della cute che sono in aumento. Gli studi epidemiologici con i coefficienti di morbidità circa questo tipo di tumore infatti non sono frequenti in Brasile. Il loro obiettivo è stato quello di determinare i coefficienti di morbidità, analizzare e classificare i tumori a cellule squamose della cute nella città di Blumenau in Brasile negli anni compresi tra il 1980 ed il 2011, secondo i risultati clinici ed istopatologici. Gli Autori hanno revisionato 4000 esami istopatologici con riferimento al sesso, all'età, alla regione anatomica ed al tipo istologico del tumore. I coefficienti di morbilità sono stati calcolati utilizzando il numero di tumori a cellule squamose e la popolazione annuale stimata attraverso l'Istituto Brasiliano di Geografia e Statistica tra il 1980 ed il 2011. E' stato identificato un numero totale di 4000 tumori, 2249 (56,2%) nei maschi e 1751 (43,8%) nelle femmine tra i pazienti interessati. La frequenza di incidenza standard variava da 40 casi /100.000 abitanti nel 1980 a 120 casi /100.000 abitanti nel 2011. La morbidità sopra i 70 anni di età raggiungeva 1484 casi / 100.000 abitanti

nei maschi e 975 casi /100.000 abitanti nella femmine. Come principale sede anatomica gli Autori hanno trovato più tumori sul labbro e le orecchie nei maschi e sulla faccia e le gambe nelle femmine. Per quanto riguarda il grado di progressione del tumore, il tipo più frequente è stato il carcinoma squamoso differenziato (70 %) ed il carcinoma squamoso moderato (19,1 %). Il carcinoma squamoso a cellule poco differenziate, che era tra quelli con prognosi peggiore, è stato ritrovato nel 4,5 % dei tumori. Gli Autori hanno concluso che il carcinoma a cellule squamose in Blumenau ha il medesimo livello di distribuzione per età, sito iniziale di insorgenza e tipo istologico come ritrovato nella letteratura internazionale. La morbilità è aumentata del 300 % negli ultimi 31 anni: fatto che indica che occorre prestare molta attenzione alla popolazione. Blumenau è una città a Sud del Brasile, localizzata verso nord est dello stato si Santa Catarina, $26^{o}55^{1}$ 10 ^{11} latitudine Sud, 49° 03^{1} 58^{11} longitudine, 21 metri sopra il livello del mare. Nel 2000 la popolazione studiata in Blumenau ha rappresentato il 4,89 % della popolazione dello stato di Santa Catarina e lo 0,15 % della popolazione del Brasile. I risultati provenuti mostrano nuovi dati per il Brasile e riferimenti per almeno l'intera regione del Sud, laddove si ha una popolazione prevalentemente di pelle chiara esposta a grande intensità di radiazioni ultraviolette.

Bruce K. Armstrong ed Anne Kricker (2001) (11) scrivono che esiste convincente evidenza che ciascuno dei tre tipi di tumore della cute, il carcinoma a cellule basali, il carcinoma squamoso ed il melanoma , è causato dall'esposizione solare. La frequenza di incidenza di ciascuno è più alta nelle persone di pelle chiara, più sensibili al sole rispetto alle persone di carnagione più scura che sono meno sensibili al sole. Il rischio, a giudizio degli Autori, aumenta con un ambiente dove è aumentata l'irradiazione solare. Le più alte incidenze sono quelle delle superfici del corpo maggiormente esposte e le più basse incidenze sono quelle delle superfici del

corpo meno esposte. Questi tumori si trovano associati in individui con totale esposizione al sole sia di natura lavorativa (soprattutto il carcinoma a cellule squamose) che ricreativa (soprattutto il melanoma ed il carcinoma a cellule basali) ed una storia di lesioni da radiazioni solari e presenza di danno benigno a carico della cute. Il fatto che le radiazioni ultraviolette in modo specifico causano questi tipi di tumore dipende dalle dirette inferenze provenienti dall'azione dello spettro delle radiazioni solari per il tumore della cute secondo studi sugli animali e dell'azione dello spettro per i dimeri di dipirimidina. Vi è evidenza che presume mutazioni che causano i tumori della pelle e che riguardano più comunemente i siti di di pirimidina. A giudizio degli Autori la protezione dalle radiazioni solari è essenziale se l'incidenza del cancro della cute è così attenuata. I dati epidemiologici suggeriscono che implementando la protezione dalle radiazioni solari, un aumento della interruzione della esposizione potrebbe essere evitato, che, quindi, la protezione dal sole potrebbe avere il più alto impatto se conseguita il più presto possibile nella vita e che questo potrebbe avere un impatto favorevole più tardi nel corso della vita, specialmente in coloro che già da bambini hanno avuto alta esposizione alle radiazioni solari. Gli Autori mettono bene in evidenza, in questo molto interessante articolo, la storia personale di residenza e l'effetto della migrazione e poi l'origine etnica dei soggetti. L'effetto della durata della residenza in un'area di alta radiazione solare circa il rischio di carcinoma a cellule basali, di carcinoma a cellule squamose e del melanoma è da essi riportato in una Tabella che qui si riporta alla Tabella 6 che segue. Qui, la durata della residenza è indicata dall'età di migrazione in Australia, un'area di ambiente ad alta irradiazione solare. I tre sudi in cui questa e diverse altre tabelle sono state scelte poiché queste tutte convergono sullo stesso risultato pertinente una regione dell'Ovest dell'Australia, utilizzando metodi e misurazioni analoghe. Il rischio di ogni tipo di cancro della pelle è stato inferiore nelle persone che sono emigrate in Australia dopo la nascita

rispetto a quelle che erano nate lì, sebbene il rischio era piccolo e minore in coloro che erano migrati qui nei primi dieci anni di vita rispetto a quelli nati in Australia, mentre era tre volte inferiore in coloro che erano migrati dopo i primi dieci di vita. Questi risultati potrebbero suggerire, semplicemente, che il rischio di cancro della pelle aumenta con l'aumento della durata di residenza in un ambiente con alta esposizione alle radiazioni solari, ma suggeriscono anche che l'esposizione alla radiazione solare precocemente durante il corso di vita può essere particolarmente importante nell'aumentare il rischio di cancro della cute. Il rischio di tumore appare anche aumentato con l'aumento delle ore di esposizione annuale alla luce solare indifferentemente dalla residenza della migrazione ma i gradienti non erano generalmente in sintonia con quelli osservati nei migranti (Tabella 6 e Tabella 7).

TABELLA 6

RELAZIONE DELL'ETA' DI ARRIVO IN AUSTRALIA, UN'AREA DI AMBIENTE AD ALTA IRRADIAZIONE SOLARE MOLTO PIU' ALTA RISPETTO AD AREE DI MIGRANTI SOPRAGGIUNTI , CON RISCHIO DI BCC (CARCINOMA A CELLULE BASALI), SCC (CARCINOMA A CELLULE SQUAMOSE) E MELANOMA (12 – 13 – 14 in bibliografia)

ETA' DI ARRIVO IN AUSTRALIA (anni)	BCC *	SCC *	Melanoma
Nascita	1.00	1,00	1,00
0 - 9	1,05 (0,38- 2,54)	0,66(0.07.2,8)	0,89 (0,44- 1,80) #
10 – 19	0,14 (0,02-0.53)	0.40 (0,05- 1,6)	
20 +	0,22 (0,11-0,42)	0,36 (0,16-0,72)	
10-29			0,34 (0.16- 0,72)
30 +			0,30 (0.08- 1,13)

*** Il rischio relative di BCC ed SCC sono per I migranti diversi da quelli di origine del Sud Europa.**

 # Stima del rischio relativo con il 95 % di intervallo di confidenza tra parentesi

TABELLA 7

RELAZIONI DELLA QUANTITA' ANNUALE DI ORE a= AL GIORNO DI IRRADIAZIONE SOLARE CALCOLATA O ACCUMULATA SOPRA TUTTE LE ZONE DI RESIDENZA NELLA POPOLAZIONE NATA IN AUSTRALIA CON RISCHIO DI CARCINOMA A CELLULE BASALI (BCC) , CARCINOMA SQUAMOSO (SCC) E MELANOMA (14 – 15 – 16 bibliografia)

Ore di esposizione ai raggi del sole *	BCC	SCC	Melanoma #
Primo quarto	**1,00**	**1,00**	**1,00**
Secondo quarto	**0,90 (0,50- 1,65)**	**1,8 (0,7 – 4,5)**	**1,34 (0,96- 1,86) ^**
Terzo quarto	**1,45(0,65. 3,24)**	**5,2 (1,6- 16)**	**1,92 (1,16 – 3,18)**
Quarto quarto	**1,47 (0,58 – 3,71)**	**3,5 (0.97 – 12)**	

*** Per il melanoma, la misura era la media annuale di ore di esposizione solare in tutti i siti di residenza, per BCC e SCC erano accumulate le ore di esposizione solare in tutti i siti di residenza.**

 # Ore accumulate di esposizione solare sono state categorizzate in terzi per l'analisi del melanoma

^ Stima del rischio relativo con intervallo di confidenza del 95 % tra parentesi

Armstrong B.K. e Kricker A. (2001) (11) nel loro articolo affrontano anche il problema della relazione fra sensibilità cutanea ed insorgenza dei tumori della cute in relazione alla origine etnica. I migliori confronti di rischio di cancro della cute a seconda della origine etnica provengono dalle stime di incidenza o di registrazione nelle popolazioni multietniche in ambienti comuni. Le frequenze di carcinoma a cellule basali, di carcinoma squamoso e di melanoma sono state messe a confronto

tra le popolazioni bianche ispaniche e non ispaniche nel Nuovo Messico. Per ciascun tipo di tumore in ogni sesso, le frequenze erano nei bianchi non ispanici 5 – 10 volte più alte che in quelli che, pur bianchi, avevano la pelle più scura. Una rappresentazione più dettagliata è stata data per il melanoma nella Contea di Los Angeles (Vedi Figura 10). Ancora, la differenza in frequenza è di 5 – 10 volte tra i bianchi non ispanici ed ispanici, e le frequenze nei bianchi ispanici sono due volte o più rispetto ai neri e nei popoli originari della China, le Filippine ed il Giappone. Le più basse frequenze nella popolazione cinese sono notevoli e coerenti con le più basse frequenze riportate dalla stessa Cina (0,3 . 0,4 nei maschi e 0,3 nelle femmine) e non sono tanto meno grandi di quelle nella popolazione cinese in Singapore (0,6 sia nei maschi che nelle femmine), rispetto a coloro che vivono all'equatore. La popolazione cinese generalmente ha la pelle più chiara rispetto ai neri degli Stati uniti, e pertanto, appare che la loro più bassa incidenza del melanoma non è soltanto in relazione alla intensità della pigmentazione cutanea.

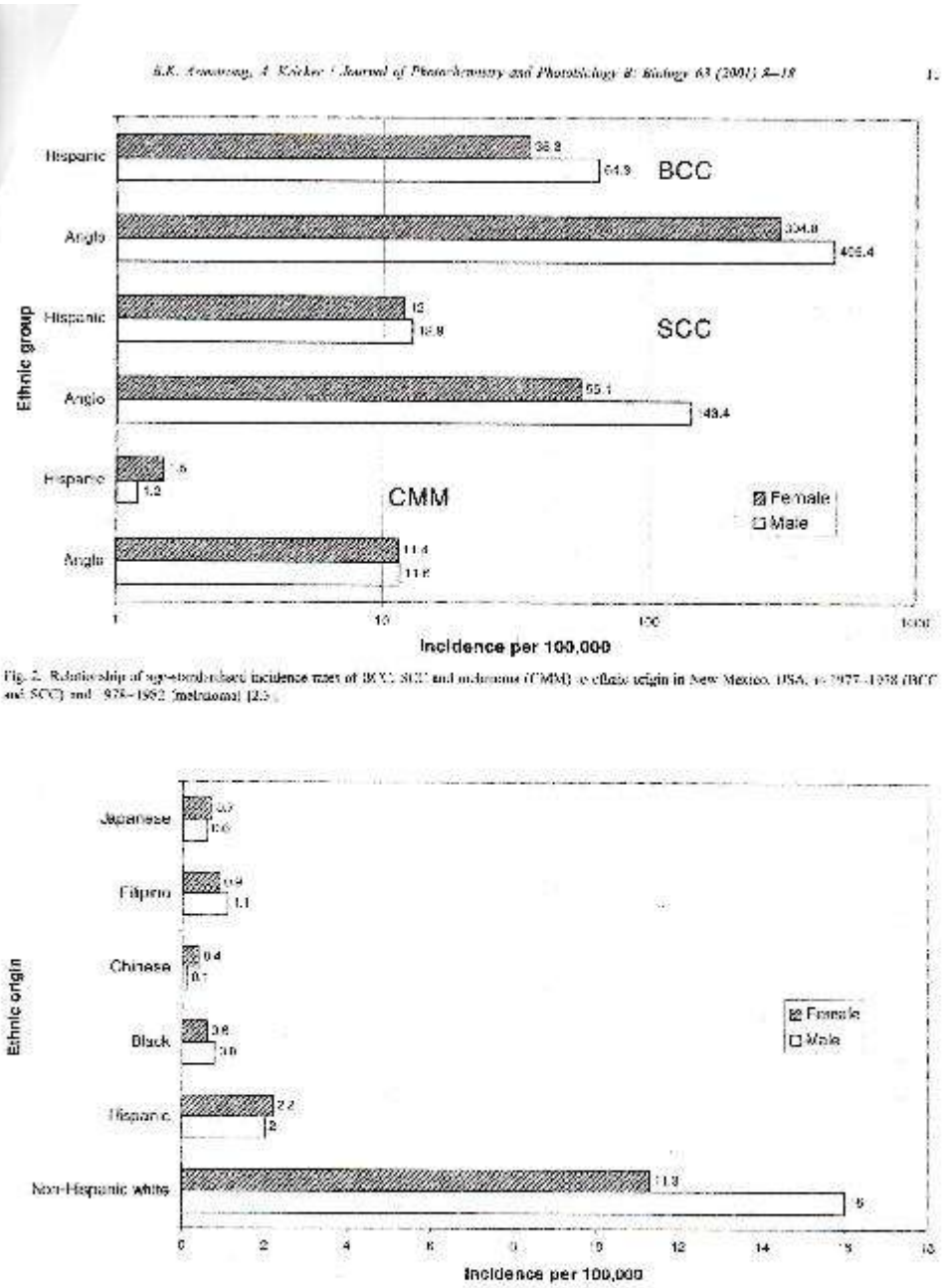


Fig. 2. Relationship of age-standardized incidence rates of BCC, SCC and melanoma (CMM) to ethnic origin in New Mexico, USA, in 1977–1978 (BCC and SCC) and 1976–1982 (melanoma) [2,5].

Fig. 3. Relationship of age-standardized incidence rates of melanoma to ethnic origin in Los Angeles County, USA, in 1988–1992 [38]. (The San Francisco Bay Area rates were used for the Chinese population because the Chinese population of Los area was approximately [illegible] per [illegible] non-[illegible] rates)

FIGURA 10

BIBLIOGRAFIA

1) Kateryna V. Laikova, Volodymir V. Oberemok, Alisa M. Krasnodubets, ed altri: Advances in the Understainding of Skin Cancer: Ultraviolet Radiation, Mutations, and Antisense Oligonucleotides as Anticancer Drugs. Molecules 2019, 24, 1516.

1a) IARC MONOGRPH 1992.

2) Corona R., Dogliotti E., D'Errico M. ed altri (2001): Risk factors for basal cell carcinoma in Mediterranean population: role of recreational sun exposure early in life. Arch. Dermatol., 137: 1162- 1168.

3) Green A., Battistutta D., Hart V. ed altri. The Nambour Study Group (1996): Skin cancer in subtropical Australian Population: incidence and lack of association with occupation. Am. J. Epidemiol, 144: 1034 – 1040.

4) Walther U., Kron M., Sander S. ed altri (2004): Risk and protective factors for sporadic basal cell carcinoma: results of a two – centre case – control study in sou-tern Germany. Clinical actinic elastosis may be a protective factor. Br. J. Dermatol., 151: 170 – 178.

5) Pelucchi C., Di Landro A., Naldi L., La Vecchia C. Oncology Study Group of the Ita-lian Group for Epidemiologic Research in Dermatology (GISED) (2007). Risk factors for histological types and anatomic sites of cutaneous basal- cell carcinoma: an italian case control study. J. Invest. Dermatol., 127: 935 – 944.

6) Bastiaens M.T., Hoefnagel J.J., Bruijn J.A. ed altri (1998): Differences in age, site distribution, and sex between nodular and superficial basal cell carcinoma indicate different type of tumors. J. Invest. Dermatol., 110: 880 – 884.

7) Neale R.E., Davis M., Pandeya N. ed altri (2007): Basal cell carcinoma on the trunk is associated with excessive sun exposure. J. Am. Acad. Dermatol., 56: 380-386.

8) Pedro Andrade, Maria M. Brites, Ricardo Vieira ed altri (2012): Epidemiology of basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas in a Department of Dermatology – a 5 year review. An. Bras. Dermatol. Vol. 87, n. 2.

10) Nilton Nasser, Nilton Nasser Filho, Rafaela Ludvig Lehmkuhl (2015): Squamous cell cancer – 31 year epidemiological study in a city of south Brazil. An Bras. Dermatol. 90 (1): 21 – 6.

11) Bruce K. Armostrong, Anne Kricker (2001): The epidemiology of U.V. induced skin cancer. J.of Photochem. And Photobiol. 63; 8- 18.

12) Kricker A., Armstrong B.K., English D.R. ed altri (1991): Pigmentary and cutaneous risk factors for non – melanocytic skin cancer: a case control study. Int. J. Cancer 48: 650 – 662.

13) English D.R., Armstrong B.K., Kricker A. ed altri (1998): Demographic characteristics, pigmentary and cutaneous risk factors for squamous cell carcinoma of the skin: a case control study. Int. J. Cancer 76; 628 – 634.

14) Holman C.D., Armstrong B.K. (1984): Cutaneous malignant melanoma and indicators of total accumulated exposure to the sun: an analysis separating histogenetic types. J. Natl. Cancer Inst. 73: 75- 82.

15) Kricker A., Armstrong B.K., English D.R. ed altri (1995): A dose – response curve for sun exposure and basal cell carcinoma. Int. J. Cancer 60: 482 – 488.

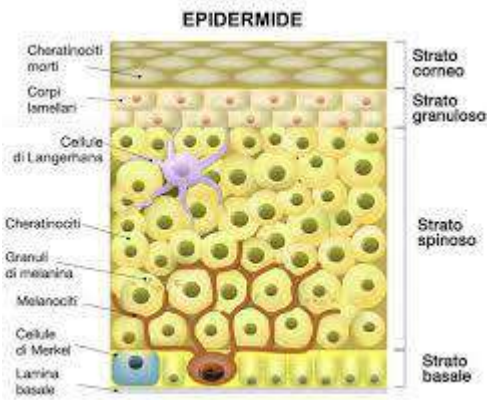
16) English D.R., Armstrong B.K., Kricker A. ed altri (1998): Case control study of sun exposure and squamous cell carcinoma of skin. Int. J. Cancer 77: 347 - 353.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

MELANOMA CUTANEO MALIGNO

Prima di affrontare questo argomento, è bene riassumere in breve sia le caratteristiche della melanina, sintetizzata nei melanociti nello strato basale dell'epidermide sia la sua formazione e le sue proprietà (Figura 11).

FIGURA 11



MELANINA, MELANINOGENESI E PIGMENTAZIONE CUTANEA

Si premette che la struttura dell'epidermide è data da un tessuto autorinnovantesi composto per la maggior parte da cheratinociti in differenti stadi di differenziazione terminale. I cheratinosi sono prodotti nello strato basale (strato più basso) e migrano verso l'esterno dell'epidermide, seguendo una serie

programmata di stadi di differenziazione che concernono la perdita del nucleo e l'accumulo di citocheratina e di strette giunzioni gli uni con gli altri. I cheratinociti ricevono anche melanina dai melanociti nella forma di pre–impacchettati organelli definiti melanosomi. Lo strato più basso al di qua della membrana basale è definito strato basale, ed andando in direzione della superficie della cute si riconoscono, poi, lo strato spinoso, lo strato granuloso e lo strato corneo, attraverso l'espressione di citocheratina e di altre proteine. La melanina è un grande bio- aggregato composto di subunità di differenti specie di pi-gmento formati dalla ossidazione e ciclizzazione degli aminoacidi di tirosina. In modo interessante, gli intermedi della melaninogenesi possono avere un importante ruolo regolatorio nella cute. La melanina esiste in due principali forme chimiche: 1) l'eumelanina, un pigmento scuro espresso abbondantemente nella cute degli indivi- dui dalla cute molto pigmenta, e 2) la feomelanina, un pigmento solfato altamente colorato che risulta dalla incorporazione di cistina nei precursori della melanina. L'eumelanina è molto più efficiente nel bloccare i fotoni di UV a differenza della feomelanina, pertanto è presente nella cute in prevalenza eumelanina, la meno permeabile ai raggi ultravioletti per l'epidermide. Le persone dalla pelle chiara che sono sempre più sensibili alle UV ed hanno un alto rischio di cancro della pelle hanno poca melanina nell'epidermide e per questo motivo si rendono conto molto di più della presenza delle UV rispetto alle persone dalla carnagione più scura. Per tale motivo, più chiara è la pelle maggior danno derivererà dalla esposizione ad UV. Infatti, i livelli di feomelanina sono simili tra gli individui dalla pelle scura e la pelle chiara, ed è la quantità di eumelanina epidermica che determina la carnagione della cute, la sensibilità alle UV ed il rischio di cancro. I dati esistenti suggeriscono che la feomelanina può promuovere lesioni ossidative del DNA e la genesi di un mela-noma attraverso la produzione di radicali liberi nei melanociti anche se in assenza di UV. La Figura 12 mostra la biosintesi della melanina che esiste nelle due forme di pigmento eumelanina, pigmento marrone/nero, altamente protettivo nei confronti delle UV , e di rosso/biondo feomelanina, permeabile alle radiazioni UV. Sia la eumelanina che la feomelanina sono derivati dall'aminoacido tirosina. La tiro-sinasi è l'enzima che catalizza la reazione di biosintesi per entrambe le specxie di melanina e quando è difettiva causa l'albinismo. L'incorporazione della cisteina nella feomelanina esita in una ritenzione di solfuro nel pigmento, che produce un colore chiaro come prodotto finale di melanina e può contribuire alla lesione ossi-

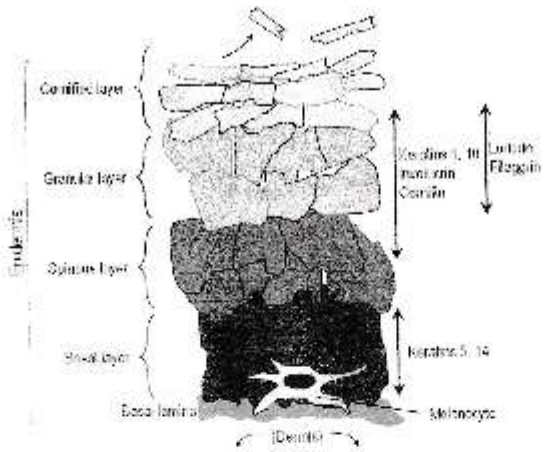
dativa della cute. L'ormone (MSH) melanocito- stimolante – sull'asse di messaggio melacortina 1 recettore (MC1R) è il maggiore determinante del tipo e della quantità di melanina prodotta da parte dei melanociti della cute. La carnagione cutanea è pertanto il maggior determinante della sensibilità alle radiazioni UV e per il rischio di cancro della cute.

La " Scala Fitzpatrick " (Tabella 8) è una scala semi- quantitativa di sei fototipi che descrivono il colore della carnagione di base, il livello di melanina, la risposta infiammatoria alle UV ed il rischio di cancro.

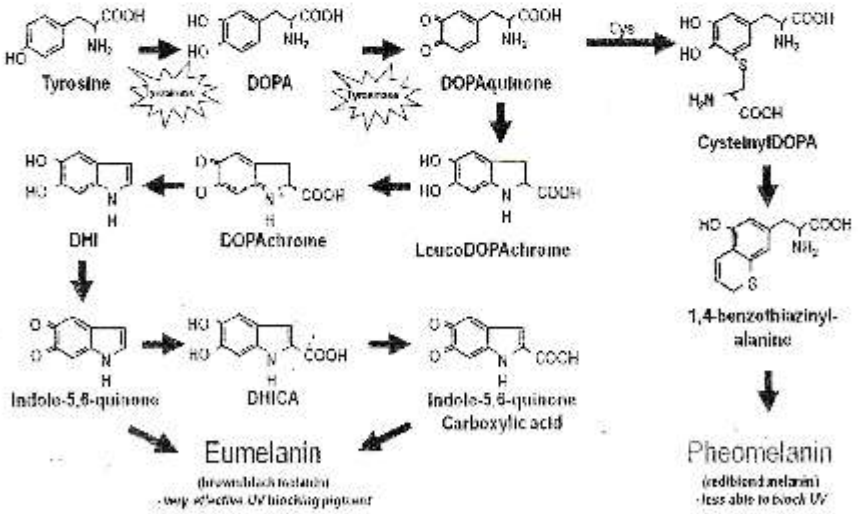
La dose minima eritematosa, come già scritto in premessa del Capitolo, è il metodo quantitativo per rapportare la quantità di UV (in speciale modo UVB) necessitata ad indurre scottature solari sulla cute 24 – 48 ore dopo l'esposizione attraverso la determinazione di eritema (rosaceo) ed edema (gonfiore) come punti finali. Quanto più la pelle è delicata quanto più è facile a essere colpita da infiammazione (scottature solari). Il MED, per tale motivo è più alto nelle persone con carnagione scura poiché è necessaria una maggiore quantità di UV per le scottature solari nelle persone con cute ricca di melanina. Per contro, persone con cute chiara che hanno espressa in modo predominante feomelanina hanno un MED basso. Il fototipo basso della "Scala Fitzpatrick " si correla sia con MED basso sia con melanoma ed altri tipi di cancro della cute.

Nell'albinismo si ha una disfunzione della sintesi di melanina. Nella ultima parte del prossimo Sedicesimo Capitolo l'argomento è trattato in modo più approfondito.

L'albinismo è un'anomalia congenita associata ad una mutazione genetica, che si manifesta nell'uomo ma anche in molti animali e che comporta la riduzione o l'assenza di melanina, la sostanza che colora la pelle, i suoi annessi (capelli e peli) e gli occhi.



STRUTTURA DELL'EPIDERMIDE



SINTESI DELLA MELANINA

FIGURA 12

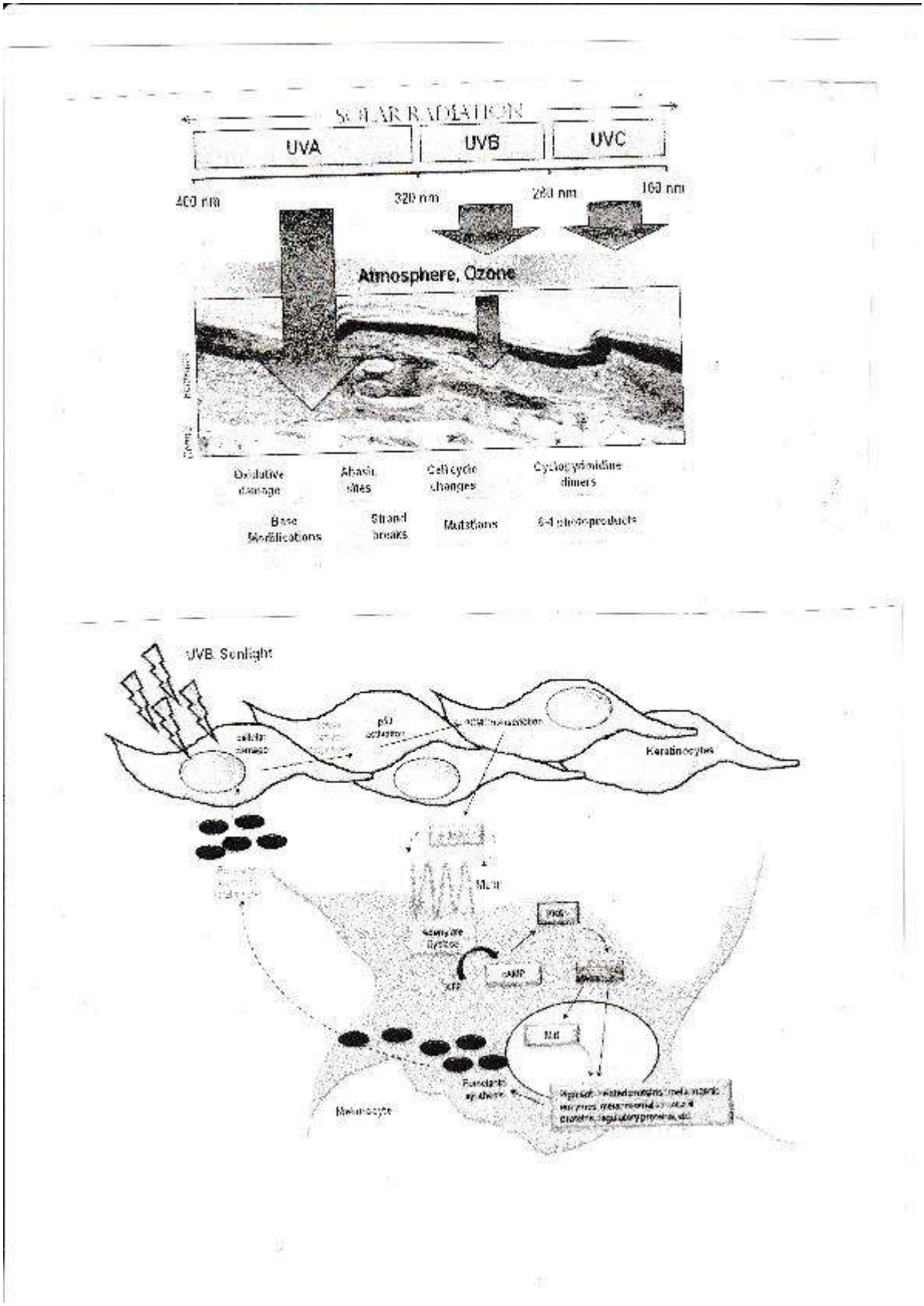

SOLAR RADIATION
UVA
UVB
UVC
400 nm
320 nm
280 nm
100 nm
Atmosphere, Ozone
Oxidative damage
Abasic sites
Cellcycle changes
Cyclopyrimidine dimers
Base Modifications
Strand breaks
Mutations
6-4 photoproducts
UVB, Sunlight
Keratinocytes
Melanocyte

FIGURA 13

Skin pigmentation, the Fitzpatrick scale and UV risk.

Fitzpatrick phototype	Phenotype	Epidermal eumelanin	Cutaneous response to UV	MED (mJ/cm^2) *	Cancer risk
I	Unexposed skin is bright white Blue/green eyes typical Freckling frequent Northern European/British	+/−	Always burns Peels Never tans	15–30	++++
II	Unexposed skin is white Blue, hazel or brown eyes Red, blonde or brown hair European/Scandinavian	+	Burns easily Peels Tans minimally	25–40	+++/++++
III	Unexposed skin is fair Brown eyes Dark hair Southern or Central European	++	Burns moderately Average tanning ability	30–50	+++
IV	Unexposed skin is light brown Dark eyes Dark hair Mediterranean, Asian or Latino	+++	Burns minimally Tans easily	40–60	++
V	Unexposed skin is brown Dark eyes Dark hair East Indian, Native American, Latino or African	++++	Rarely burns Tans easily and substantially	60–90	+
VI	Unexposed skin is black Dark eyes Dark hair African or Aboriginal ancestry	+++++	Almost never burns Tans readily and profusely	90–150	+/−

Minimal erythematous dose (MED) is defined as the least amount of UVB radiation that causes reddening and inflammation of the skin 24–48 h after exposure (*i.e.*, the lowest UV dose that causes sunburn). The more UV sensitive an individual is, the lower the MED of his/her skin.

TABELLA 8

FISIOPATOLOGIA DELL'ABBRONZATURA DELLA CUTE

Poche parole sul meccanismo di fisiologica abbronzatura e fisiopatologica. Le interazioni ormonali tra i cheratinociti dell'epidermide e i melanciti mediano molta parte della risposta della melanizzazione della cute. Il danno al DNA ed alle cellule disregola la trascrizione del gene della propiomelacortina (POMC) che codifica per la produzione e secrezione di melanocitinstimolanti l'ormone (α- MSH). A- MSH legandosi al recettore 1 (MC1R) sui melanociti nell'epidermide basale genera il secondo messaggero cAMP attraverso interazioni tra MC1R e l'adenilciclasi, e conduce alla attivazione della proteinchinasi A e alla cAMP responsiva che si lega ad un elemento (CREB) e ai fattori di trascrizione della microftlamia (Mitf). CREB e Mitf in modo diretto aumentano la produzione di melanina attraverso l'innalzamento dei livelli di tirosinasi e di altri enzimi che interven- gono nella sintesi della melanina. Pertanto, la segnalazione di MSH – MCqR porta all'aumento della sintesi di pigmenti, da parte dei melanociti, di melanina nei cheratinociti dell'epidermide. Attraverso questo meccanismo, la cute è meglio protetta da nuovi insulti di UVR. Per l'appunto, la pigmentazione UV – indotta può intervenire attraverso altri meccanismi di segnalazione così ben diretti da effetti delle UVR sui melanociti, ed esiste qualche disaccordo tra i ricercatori nel settore sul ruolo del MSH dell'epidermide sulla risposta adattativa di pigmentazione della cute.
D'altra parte, le UVR inducono infiammazione ed in modo particolare UVB induce una cascata di citochine, mediatori vasoattivi e neuroattivi nella cute che, unitamente, esitano in una risposta infiammatoria e causano scottature solari. Se la dose di UVR eccede il limite di danno della risposta della cute, i cheratinociti attivano meccanismi di risposta di apoptosi e di morte. Tali cheratinociti apoptoici possono essere identificati attraverso i loro nuclei picnotici e sono definiti " *cellule della scottatura solare* ". UV ancora portano ad un aumento nell'epidermide di spessore e di ipercheratosi terminale. Attraverso l'induzione di lesioni cellulari, le UV inducono meccanismi di risposta al danno. I segnali di dannoi quali l'attivazione di p53 altera profondamente la fisiologia dei cheratinociti, mediante l'arresto del ciclo cellulare, l'attivazione degli enzimi di DNA-repair e la induzione di apoptosi se il danno è sufficientemente grande. Diverse modifiche si verificano, d'altra parte, dopo l'esposizione ad UV e, in risposta ai segnali di danno, i cheratinociti proliferano in modo massiccio, attraverso una varietà di fattori di asccrescimento. L'aumentata divisione cellulare dei cheratinociti dopo esposizione a radiazioni ultraviolette porta ad accumulo di cheratinociti epidermici che aumentano lo spessore dell'epidermide. L'iperplasia epidermica protegge la pelle meglio da una nuova penetrazione di UV. Conseguenze gravi sono poi i tumori della cute melanoma e non melanoma Poiché neggli ultimi anni è aumentato il numero di

attività che utilizzano l'abbronzatura indoor, è bene ricordare che anche questa forma di esposizione ad UVR può risultare dannosa anche con esito in cancro.
Il danno causato dalla esposizione ad UVR indoor può esitare, anche esso in tumori della cute melanoma e non melanoma.

°°°

4) melanoma lentigginoso acrale (ALM) - rappresenta il 2-8% dei melanomi nella razza caucasica ed è l'istotipo con la maggiore prevalenza nelle etnie non caucasiche, costi tuendo il 29-46% tra gli asiatici e il 60-72% nella razza nera. L'età media alla dia gnosi risulta essere di 65 anni. Queste neoplasie interessano prevalentemente la cute sana non fotoesposta: regione plantare e, meno frequentemente, quella palmare, quella ungueale e quella interdigitale.

L'OMS considera a parte un'ultima categoria, che comprende tutte le varianti rare di melanoma, tra cui il melanoma desmoplastico (l'1% di tutti i melanomi), il melanoma neurotropo, il melanoma nevoide, il melanoma polipoide, il melanoma spitzoide, il me lanoma ipo-amelanotico, il melanoma verrucoso, il melanoma animal-type, il melanoma su nevo, il melanoma in regressione e il melanoma delle mucose.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

GENETICA DEL MELANOMA

Prima di intraprendere lo studio della rassegna dei dati epidemiologici è bene riportare quanto dedotto dagli studi di biologia molecolare su questo tumore cutaneo. Come ricordano Francesco Spagnolo e Marco Palla, la più moderna classificazione genomica deriva dal lavoro The Cancer Genome Atlas Network (2015) (1b), che ha classificato il melanoma cutaneo in 4 sottotipi, basandosi sui geni più frequentemente mutati: 1) BRAF; 2) NRAS; 3) NF 1; 4) Triple – WT. Il sottotipo Triple-WT è caratterizzato da assenza di mutazioni dei geni BRAF, NRAS e NF-1. E, sempre in que sto sottotipo (Triple-WT), mutazioni ed amplificazioni di KIT rappresentano una sua specifica caratteristica. Non sono state ri scontrate associazioni tra sottotipo mole colare e prognosi, mentre i casi che hanno manifestato un profilo di attivazione im- munologica, indipendentemente dal tipo di genoma, sono stati associati a migliore sopravvivenza, suggerendo l'importante ruolo prognostico dell'immunologia del microambiente tumorale e, quindi, offrendo nuove ipotesi di personalizzazione delle terapie (1 b). Il melanoma cutaneo è tra i tumori con più alto carico mutazionale. La maggior parte delle sue mutazioni sono causate dalle radiazioni ultraviolette (UV) e consistono in transizioni C → T (Hayward N.K. ed altri, 2017) (2). I melanomi che, invece, non sono portatori di mutazioni causate dai raggi UV sono non frequenti nel la cute, ma rappresentano la stragrande mag gioranza di quelli che originano da gli occhi, dalle mucose, dai siti acrali (e cioè palmo della mano o pianta del piede). Il melanoma che origina dalle mucose ed il melanoma acrale hanno un assetto mole colare diverso da quello del melanoma

cuta- neo, con un carico mutazionale netta-mente inferiore (Hayward N.K. ed altri, 2017) (2).

Per quanto di pertinenza della **frequenza delle mutazioni di BRAF**, si tratta del sottotipo molecolare più numeroso. Le mutazioni di BRAF, infatti, sono presenti in circa il 50 % dei melanomi cutanei (1 b). La mutazione più frequente di BRAF è la V600E (circa l'85 % dei casi), seguita dalla V600K (circa il 10 %) e V600R (2 %), ed è anti-correlata con mutazioni di NRAS (1 b) . Esiste una associazione tra mutazione di BRAF e caratteristiche clinico-patologiche. In una casistica di 300 pazienti, tutti i soggetti sotto i 30 anni di età avevano una mutazione di BRAF, contro solo il 25% di coloro che avevano più di 70 anni (Menzies A.M. ed altri, 2012) (3). Più del 90 % dei melanomi con mutazioni di BRAF esibiscono un comportamento di mutazioni do- vuto in gran parte ai raggi UV, in maniera simile ai melanomi con mutazioni di NRAS ed NF- 1, mentre solo il 30 %dei campioni Triple-WT avava una signature indotta dai raggi UV (1 b). In una casistica di 50 melanomi primitivi di soggetti adolescenti e giovani adulti (tra i 15 ed i 30 anni), la frequenza di mutazioni somatiche di BRAF era del 90 %, e conteneva una percentuale più alta di eventi mutazionali non associati ai raggi UV (Wilmott J.S. ed altri, 2019) (4). In uno studio su più di 300 pazienti, è stato osservato che la mutazione di BRAF V600E era particolarmente frequente nei soggetti che avevano fatto uso di lettini abbronzanti, in particolare in coloro che avevano iniziato ad utilizzarli prima dei 25 anni. I dati di questo studio suggeriscono che i lettini abbronzanti potrebbero favorire l'insorgenza di melanomi su cute non cronicamente esposta al sole tramite una patogenesi mediata dalla mutazione di BRAF V600E (Burbidge T.E. ed altri, 2019) (5). In una meta – analisi di 45 studi, la mutazione di BRAF è risultata associata ad una più giovane età (OR = 1,734), ad una localizzazione sul tronco (OR = 2,272) ed in cute non cronicamente danneggiata dal sole (OR = 2,833), al sottotipo istologico a diffusione superficiale ((OR = 2,081), mentre non si è osservata alcuna

associazione con l'ulcerazione del melanoma primitivo (Kim S.Y. ed altri, 2015) (6). Per quanto riguarda le differenze clinico- patologiche tra mutazione di BRAF V600E e V600K, tra i pazienti con mutazione di BRAF, la frequenza di mutazioni non – 600E aumenta con l'aumentare dell'età, costituendo più del 40 % dei casi in soggetti con più di 70 anni contro non meno del 20 % nei più giovani di 50 anni (Menzies A.M. ed altri, 2012) (3). Rispetto alla mutazione BRAF V600 E, la presenza di una mutazione V600K è associata ad età più avanzata, sesso maschile e localizzazione del tumore primitivo nel distretto cervico- facciale (Bucheit A.D. ed altr, 2013) (7), oltre ad un più alto grado di danno cronico indotto dai raggi UV ed un più alto carico mutazionale (Menzies A.M. ed altri, 2012) (3). L'intervallo libero di malattia tra la diagnosi di melanoma primitivo e la diagnosi della prima localizzazione metastatica è più corto per i pazienti portatori della mutazione di BRAF V600 K rispetto alla V600E (17,4 mesi contro 39,2), mentre, una volta in stadio IV, il suo ruolo prognostico è controverso, con alcune casistiche in cui non si sono osservate differenze in sopravvivenza globale (Menzies A.M. ed altri, 2012) (3) ed altre in cui, invece, il genotipo V600K era associato ad una più breve sopravvivenza (Bucheit A.D. ed altr, 2013) (7). Il ruolo prognostico di BRAF nel melanoma localizzato è controverso. In uno studio osservazionale retrospettivo su 147 pazienti con melanoma in stadio I e II, i pazienti con mutazione di BRAF avevano una DFS inferiore rispetto ai wild-type (HR = 2,2, 95 % CI 1,1 – 4,3), anche dopo correzione dei dati per spessore di Breslow, ulcerazione del tumore primitivo ed altri biomarcatori prognostici importanti (Nagore E. ed altri, 2014) (8). In uno studio di popolazione con follow-up mediano di 7,6 anni su più di 900 soggetti con melanoma primitivo, non si sono riscontrate differenze significative in termini di sopravvivenza in base alla presenza di una mutazione di BRAF dopo correzione per stadio AJCC ed altri biomarcatori prognostici. Tuttavia, quando l'analisi veniva ristretta al gruppo di pazienti a più alto rischio (dal pT2b al pT4b), la mutazione di

BRAF risultava associata ad un maggior rischio di morte per melanoma (HR 3,1; 95 % CI 1,2 – 8,5) (Thomas N.E. ed altri, 2015) (9).

Circa la **frequenza delle mutazioni del gene NRAS**, queste sono riscontrate nel 20-30 % dei melanomi, e, generalmente sono mutualmente esclusive con BRAF V600E, che coesiste solo nell' 1 % dei casi. La mutazione di questo gene è associata con l'attivazione del meccanismo delle MAP – chinasi. Le mutazioni NRAS più frequenti sono localizzate nell'esone 1 (codone 12) ed esone 2 (codone 61), con conseguente attivazione dello stato GPT attivato dal recettore tirosin – chinasi. La maggior parte delle mutazioni di NRAS sono caratterizzate da sostituzioni di glutammina con arginina/lisina/leucina in posizione 61 (Q61R/K/L (1 b). In contrasto con le mutazioni di BRAF, che sono più frequenti in caso di esposizione solare intermittente, e le mutazioni di KIT, che si verificano prevalentemente in melanomi della mucosa ed in localizzazione acrale, le mutazioni di NRAS si verificano sostanzialmente a frequenza costante di circa il 15 – 20 % in tutti i siti non uveali di melanoma, compresa la pelle esposta al sole e non esposta al sole, mucose e siti acrali. Circa il ruolo prognostico di NRAS nel melanoma in stadio I e II, similmente a quanto avviene per le mutazioni di BRAF, non si è osservata nessuna si-unificativa differenza in termini di sopravvivenza specifica per melanoma in pazienti con mutazione di NRAS rispetto al melanoma wild – type, ma è stata osservata una differenza significativa nella sopravvivenza solo per tumori ad alto rischio (stadio T2b o più elevato). Mentre non si è osservata alcuna differenza per i tumori a basso rischio (T2a o inferiore) (Thomas N.E. ed altri, 2015)(9).

Circa la frequenza delle mutazioni del gene KIT, v'è da dire che la proteina corrispondente KIT è un recettore tirosin – chinasi che gioca un ruolo nello sviluppo dei melanociti attivando effettori avalle attraverso il meccanismo MAPK e AKT e favorendo la proliferazione, differenziazione e e sopravvivenza cellulare. L'incidenza

delle mutazioni KIT è circa il 3 % dei melanomi; tuttavia, la frequenza di mutazioni di KIT è più alta nei melanomi delle mucose, dei siti acrali, ed in sedi cutanee cronicamente danneggiate dal sole. Le alterazioni del gene KIT includono amplificazione e mutazioni, ma solo alcune mutazioni sembrano essere predittive di beneficio clinico con gli inibitori di KIT. Le mutazioni di KIT coinvolgono soprattutto gli esoni 9,11,13, 17 e 18, ma solo quelle localizzate sull'esone 11 e 13 sembrano associate con l'attività degli inibitori di KIT (il farmaco Imatinib) (Carvajal R.D. ed altri, 2011; Guo J. ed altri, 2011; Hodi F.S. ed altri) (10 – 11 – 12).

BIBLIOGRAFIA

1 a) D'Orazio J., Jarret S., Amaro-Ortiz A., Scott. T. (1913): UV Radiation and the Skin. Int. J. Mol. Sci., 14: 12222-12248.

1b) Cancer Genome Atlas Network. Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. Cell. 2015; 161 (7): 1681- 1696.

2) Hayward N.K., Wilmott J.S., Waddell N. ed altri (2017): Whole – genome landscapes of major melanoma subtypes. Nature, 545 (7653): 175 – 180.

3) Menzies A.M., Haydu L. E. Visintin L. ed altri (2012): Distinguishing Clinicopathologic Features of Patients with V600E and V600K BRAF – Mutant Metastatic Melanoma. Clin . Cancer. Res. 18 (12): 3242.

4) Wilmott J.S., Johansson P.A., Newell F. ed altri (2019): Whole genome sequencing of melanomas in adolescent and young adults distinct mutation landscapes and the potential role of germline variants in disease susceptibility. Int. J. Cancer 144(5); 1049 – 1060.

5) Burbidge T.E., Bastian B.C., Guo D. ed altri (2019): Association of Indoor Tanning Expo- sure With Age at Melanoma Diagnosis and BRAF V600 E Mutations. JNCI J. Natl. Cancer 144 (5): 1049 – 1060.

6) Kim S.Y., Kim S.N., Hahn H.J. ed altri (2015): Metaanalysis of BRAF mutations and clinicopathologic characteristics in primary melanoma. J. Am. Acad. Dermatol. 72 (6): 1036 – 1046.

7) Bucheit A.D., Syklawer E., Jacob J.A. ed altri (2013): Clinical characteristics and outcomes with specific BRAF and NRAS mutations in patients with metastatic melanoma. Cancer 119 (21): 3821 – 3829.

8) Nagore E., Requena C., Traves V. ed altri (2014): Prognostic value of BRAF mutations in localized cutaneous melanoma. J. Am. Acad. Dermatol. 70 (5): 858-862.

9) Thomas N.E., Edmiston S,N., Alexander A. ed altri (2015): Association Between NRAS and BRAF Mutational Status and Melanoma- Specific Survival Among Patients With Hhiger – Risk Primary Melanoma. JAMA Oncol. 1 (3): 359 – 368.

10) Carvajal R.D., Antonescu C.R., Wolchok J.D. ed altri (2011): KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. JAMA ; 305 (22): 2327-2334.

11) Guo J., Si L., Kong Y. ed altri (2011): Phase II, Open- Label, Single-Arm Trial of Imatinib Mesylate in Patients With Metastatic Melanoma Harboring c-Kit Mutation or Ampli- fication. J. Clin. Oncol. 29 (21): 2904 – 2909.

12) Hodi F.S., Corless C.L., Giobbie. A. ed altri (2013): Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal , acral, and chronically sun- damaged skin. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 31 (26): 3182- 3190.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Il **melanoma cutaneo maligno** colpisce le cellule trasportatrici del pigmento della cute. Fino a 20 – 25 anni or sono, con l'eccezione di due sottotipi istologici, il melanoma è stato di solito considerato come una singola entità in studi analitici che lo associavano alla irradiazione solare. I due sottogruppi, melanoma lentigo maligna e melanoma lentigginoso acrale, erano generalmente esclusi dagli studi, il primo in modo paradossale poiché di esso è conosciuto il suo collegamento causale con l'esposizione cumulativa al sole, il secondo per l' opposta ragione poiché sopraggiunge tipicamente sulle piante dei piedi. Nella precedente Monografia della IARC del 1992 (1992) (1a), la valutazione dell'associazione causale tra l'irraggiamento del sole ed il melanoma è basata su dati descrittivi e su dati provenienti da studi caso- controllo. Le misure medie di esposizione erano ricollegate alla esposizione al sole dei partecipanti agli studi epidemiologici. L'esposizione intermittente al sole, che è decisamente associata ad alcune attività con esposizione intensa al sole, come la cura dei bagni di sole, attività ricreative all'aperto, e le vacanze in climi di intensa illuminazione solare, hanno generalmente mostrato associazioni da moderate a fortemente positive con il melanoma. D'altra parte, la cronica o più continua esposizione al sole, che è generalmente equiparata alla esposizione per ragioni lavorative, e la totale esposizione al sole (sole ad intermittenza + esposizione cronica), generalmente hanno mostrato una debole, mancante o negativa associazione. Questi risultati sono stati collettivamente interpretati sotto l' ipotesi (Fears ed altri, 1977) (2) che mostrava che il melanoma insorge come il risultato di un modello di intermittente esposizione al sole piuttosto che continua esposizione ad esso. Gli studi che hanno anche catalogato oggettivi segni cutanei del danno dall'irraggiamento solare che erano generalmente assunti essere dovuti alla esposizione al sole, per esempio la

presenza di attinocheratosi, oppure segni di altri danni della cute da parte del sole, hanno mostrato, quasi in modo uniforme, una associazione fortemente positiva con il melanoma. Questa inconsistenza di evidenza con le apparenti negative associazioni di riferita esposizione " cronica " con il melanoma è stata notata ma non spiegata in modo soddisfacente. Diverse review sistematiche e meta- analisi di studi analitici dell'associazione del melanoma con l'esposizione al sole sono stati pubblicati fin ora (Tabella 2.4 disponibile a HYPERLINK "http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100D/100D-01-Table2.4.pdf" http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100D/100D-01-Table2.4.pdf). La sintesi delle stime di rischio relativo (RR) di una delle più grandi meta analisi, basata su 57 studi pubblicati al settembre 2002 (Gandini ed altri, 2005 a, b) (3 -4) è stata: esposizione al sole (sempre / mai), 2,0 (95 % CI: 1,7 – 2,4); esposizione al sole intermittente (alta / bassa), 1,6 (95% CI: 1,3-2,0); esposizione totale al sole (alta/bassa), 1,3 (95%CI: 1,0 – 1,8); tumori attinici (presenti, trascorsi / nessuno), 4,3 (95% CI: 2,8 – 6,6). Gli studi caso – controllo e di coorte (Veierod ed altri, 2003 (5) che sono stati pubblicati dal settembre 2002 hanno mostrato risultati che sono generalmente consistenti con la meta- analisi, e non sono stati inclusi in questa review (Tabella 2.5 disponibile a http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100D/100D-01-Table2.5.pdf e http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100D/100D-01-Table2.6.pdf).

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

a) Sede anatomica del melanoma:

Le associazioni melanoma – esposizione al sole in coerenza con la sede anatomica del melanoma sono state di recente prese in maggiore considerazione. Diversi studi hanno riportato differenze nelle frequenze delle incidenze a seconda della sede del melanoma (Holman ed altri, 1980; Houghton ed altri, 1980; Elwood & Callagher, 1998; Bulliard & Cox, 2000) (6 – 7 – 8 - 9). Numerosi studi analitici sui fattori di rischio a seconda della sede del melanoma (Weinstock ed altri; Urso ed altri, 1991; Green, 1992; Kruger ed altri, 1992; Rieger ed altri, 1995; Whiteman ed altri, 2001; Carli ed altri, 1999; Hakansson ed altri, 2001; Winnepenninckx & van den Oord, 2004; Cho ed altri, 2005; Purdue ed altri, 2005; Nikolau ed altri, 2008) (10 – 11 – 12 – 13 – 14 – 15 – 16 – 17 – 18 – 19 – 20 -21) hanno collettivamente mostrato che il melanoma del capo e del naso è fortemente associato con la cheratosi attinica, ed il melanoma del tronco è fortemente associato con i nevi. Ricerche analoghe sono state riportate da recenti studi dettagliati caso – controllo (Whiteman ed altri, 2003, 2006; Siskind ed altri, 2005; Lee ed altri, 2006) (22 -23 – 24 – 25).

b) Pigmentazione della cute:

Due osservazioni desunte da studi epidemiologici possono aiutare a spiegare il paradosso della mancanza di associazione del melanoma con l'esposizione " cronica " al sole. In primo luogo, coloro che svolgono attività lavorative all'aperto non hanno in sostanza un aumentato rischio di melanoma (IARC, 1992; Armstrong & Kricker, 2001) (1, 21); in secondo luogo, i lavoratori che svolgono attività lavorative all'aperto tendono ad avere una più grande abbronzatura rispetto alla media delle persone (Green ed altri, 1996; Chang ed altri, 2009) (27 - 28). I lavoratori che svolgono attività lavorativa all'aperto tendono ad essere costituzonal -mente protetti dal danno alla cute da parte del sole e soggetti ad un rischio più basso del

cancro alla cute rispetto ad altri lavoratori che svolgono altre occupazioni a causa della autoselezione basata sulla pigmentazione cutanea. Invero, tale auto-selezione è stata osservata in uno studio di popolazione bianca non – spagnola nelle città di Filadelfia e San Fransisco, USA, per mezzo del quale il calcolo del numero di ore effettuato all'aperto in generale aumenta con un aumentata capacità di abbronzarsi (Fears ed altr, 2002) (29). Il ruolo della sensibilità di base al sole nel condizionare l'esposizione al sole nella eziologia del melanoma è stato a lungo studiato (Holman ed altri, 1986; Nelemans ed altri, 1995) (6 – 30).

c) Latitudine

La valutazione ed i risultati della esposizione solare possono variare tra gli studi a seconda del variare della latitudine, dovuto ciò alle differenti esposizioni al sole con il variare della latitudine e dei comportamenti (Elwood & Diffey, 1993; Gandini ed altri, 2005 a, b) (31 – 3 - 4). Un approccio alla valutazione della quantificazione della esposizione individuale al sole alle differenti latitudini è stata la utilizzazione del flusso ambientale di UV (Fears ed altri, 2000; Kricker ed altri, 2007) (29 – 32) per gli individui durante il corso di vita, calcolato attraverso le loro storie residenziali, per quantificare con accuratezza al massimo l'esposizione solare ai raggi U.V. Due studi caso- controllo, entrambi effettuati ad alte latitudini (Connecticut, USA; Chen ed altri, 1996) (33) ed (Italy; Naldi ed altri, 2005) (34) ed un'analisi riunificata stratificata a seconda della latitudine (Chang ed altri, 2009) (28), hanno presentato rischio per melanoma sito – specifico in relazione alla latitudine (vedere Tabella 2.5 http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100D/100D-01-Table2.5.pdf). Ricordi di scottature solari durante il corso della vita sono stati generalmente predittivi di melanomi in tutte le sedi in entrambi gli studi caso-controllo ed in sudi di analisi riunificati (RR, 1,0 – 2,0). Coloro che hanno avuto segni obiettivi di danno solare hanno avuto un rischio di melanoma in sedi

specifiche: la presenza di lentiggini solari ha aumentato il rischio di melanoma sulle parti più basse (Naldi ed altri, 2005; RR, 1,5; 95%CI: 1,0 – 2,1, con riferimento ad assenza di lentiggini solari) (34), mentre la cheratosi attinica ha aumentato il rischio di melanoma al capo e sul naso (Chang ed altri, 2009; RR 3,1; 95 %CI: 1,4 – 6,7; basato su tre studi da alte a basse latitudini, in cui è stata valutata la cheratosi) (28). [Il Gruppo di Lavoro della IARC relativo alla Monografia 100 D ha notato che l'omissione da moltissimi studi dal sottogruppo del melanoma, della lentigo maligna, che è riconosciuta essere associata con l'esposizione cumulativa al sole, esita potenzialmente in una sottostima dell'associazione con i melanomi sul capo e sulle labbra].

BIBLIOGRAFIA

1) IARC (1992): IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Solar and ultraviolet radiation. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Hum, 55; 1 – 316

2) Fears T.R., Scotto J., Schneiderman M.A. (1977): Mathematica models of age and ultraviolet effects on the incidence of skin cancer among whites in the United States. Am. J. Epidemiol., 105: 420 – 427.

3) Gandini S., Sera F., Cattaruzza M.S. ed altri (2005 a): Metaanalysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. Eur. J. Cancer, 41: 45 -60.

4) Gandini S., Sera F., Cattaruzza M.S. ed altri (2005 b): Metaanalysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. Eur. J. Cancer, 41: 2040 – 2059.

5) Veierod M.B., Weiderpass E., Thorn M. ed altri (2003): A prospective study of pigmentation, sun exposure, and risk of cutaneous malignant melanoma in women. J. Natl. Cancer Inst., 95: 1530 – 1538.

6) Holman C.D., Mulroney C.D., Armstrong B.K. (1980): Epidemiology of pre- invasive and invasive malignant melanoma in Western Australia. Int. J. Cancer, 25: 317-323.

7) Houghton A., Flannery J., Viola M.V. (1980): Malignant melanoma in Connnecticut and Denmark. Int. J. Cancer, 25: 95- 104.

8)Elwood J.M. & Callagher R.P. (1998): Body site distribution of cutaneous malignant melanoma in relationship to patterns of sun exposure. Int. J. Cancer, 78: 276-280.

9) Bulliard J.L. & Cox B. (2000): Cutaneous malignant melanoma in New Zealand: trends by anatomical site, 1969 – 1993. Int. J. Epidemiol., 29: 416 – 423.

10) Weinstock M.A., Colditz G.A., Willet W.C. ed altri (1989): Moles and site – specific risk of nonfamilial cutaneous malignant melanoma in women. J. Natl. Cancer Inst., 81: 948 – 952.

11) Urso C., Giannotti V., Reali U.M. ed altri (1991): Spatial association of melanocytic naevus and melanoma. Melanoma Res., 1: 245 – 250.

12) Green A. (1992): A theory of site distribution of melanoms: Queensland, Australia. Cancer Causes Contro., 3: 513 – 516.

13) Kruger S., Garbe C., Buttner P. ed altri (1992): Epidemiologic evidence for the role of melanocytic nevi as risk markers and direct precursors of cutaneous

malignant melanoma. Results of case control study in melanoma patients and nonmelanoma control subjects. J. Am. Acad. Dermatol. 26: 920 – 926.

14) Rieger E., Soyer H.P., Garbe ed altri (1995): Overall and site-specific risk of malignant melanoma associated with nevus counts at different body sites: a multicenter case- control study of the German Central Malignant Melanoma Registry. Int. J. Cancer, 62: 393 – 397.

15) Whiteman D.C., Persons P.G., Green A.C. (1998): p53 expression and risk factors for cutaneous melanoma: a case control study. Int. J. Cancer, 77: 843 – 848.

16) Carli P., Massi D., Santucci M. ed altri (1999): Cutaneous melanoma histological ly associated with a nevus and melanoma de novo have a different profile of risk: results from a case control study. J. Am. Acad. Dermatol. 40: 549 – 557.

17) Hakansson N., Floderus B., Gustavsson P. ed altri (2001): Occupational sunlight exposure and cancer incidence among Swedish construction workers. Epidemiology, 12: 552 – 557.

18) Winnepennickx V. & van den Oord J.J. (2004): p161Nk4A expression in malignant melanoma with or without a contiguous naevus remnant: a clue to their divergent patogenesis ? Melanoma Res., 14: 321 – 322.

19) Cho E., Rosner B.A., Colditz G.A. (2005): Risk factors for melanoma by body site. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 14: 1241 – 1244 .

20) Purdue M.P., From L., Armstrong B.K. ed altri for the Genes, Environment, and Melanoma Study Group (2005): Etiologic and other factors predicting nevus-associated cutaneous malignant melanoma. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 14: 2015 – 2022.

21)Nikolau V.A., Sypsa V., Stefanaki I ed altri (2008): Risk associations of melanoma in a Southern European population: results of a case/control study. Cancer Causes Control, 19: 671 – 679.

22) Witemann D.C., Watt P., Purdie D.M. ed altri (2003): Melanocityc nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. J. Natl. Cancer Inst., 95: 806 – 812.

23) Witemann D.C., Stickley M., Watt P. ed altri (2006): Anatomic site, sun exposure, and risk of cutaneous melanomas. J. Clin. Oncol., 24: 3172 – 3177.

24) Siklind V., Whitemann D.C., Aitken J.F. ed altri (2005): An analysis of risk factors for cutaneous melanoma by anatomical site (Australia). Cancer Causes Control, 16: 193 – 199.

25) Lee E.Y., Williamson R., Watt P. ed altri (2006): Sun exposure and host phenotype as predictors of cutaneous melanoma associated with neval remnants or dermal elastosis. Int. J. Cancer, 119: 636 – 642.

26) Armostrong B.K. & Cricker A. (2001): The epidemiology of UV induced skin cancer. J. Photochem. Photobiol. B., 63: 8 – 18.

27) Green A., Battistutta D., Hart V. ed altri: The Nambour study Group (1996): Skin cancer in a subtropical Australian population: incidence and lack of association with occupation. Am. J. Epidemiol., 144: 1034 – 1040.

28) Chang Y.M., Barrett J.H., Bishop D.T. ed altri (2009): Sun exposure and melanoma risk at different latitude: a pooled analysis of 5700 cases and 7216 controls. Int. J. Epidemiol., 38: 814 – 830.

29) Fears T.R., Bird C.C., Guerry D. 4 th ed altri (2002): Average midrange ultraviolet radiation flux and time outdoors predict melanoma risk. Cancer Res., 62: 3992 – 3996.

30) Nelemans P.J., Rampen F.H., Ruiter D.J., Verbeek A.L. (1995): An addition to the controversy on sunlight exposure and melanoma risk: a meta- analytical approach. J. Clin. Epidemiol., 48: 1331 – 1342.

31) Elwood J.M. & Diffey B.L. (1993): A consideration of ambient solar ultraviolet radiation in the interpretation of studies of the aetiology of melanoma. Melanoma Res., 3: 113 – 122.

32) Kricker A., Armstrong B.K., Goumas C. ed altri for GEM Study Group (2007). Ambient UV, personal sun exposure an risk of multiple primary melanomas. Cancer Causes Control., 18: 295 – 304.

33) Chen Y.T., Dubrow R., Holford T.R. ed altri (1996): Malignant melanoma risk factors by anatomic site: a case control study and polychotomous logistic regression analysis. Int. J. Cancer, 67: 636 -643.

34) Naldi l., Altieri A., Imberti G.L. ed altri. Oncology Study Group of the Italian Group for Epidemiologic Research in Drmatology (2005): Sun exposure, phenotypic characteristics, and cutaneous malignant melanoma. An analysis according to different clinico-pathological variants and anatomic locations (Italy). Cancer Causes Control, 16: 893 – 899.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Cancro del labbro:

Il cancro del labro è stato associate alle attività lavorative svolte all'aperto in diversi studi descrittivi (IARC 1992) (1). Tre studi caso – controllo hanno riportato aumenti di rischio del cancro del labbro con attività lavorativa svolta all'aperto, ma l'uso del tabacco potrebbe essere non estraneo come spiegazione di questa associazione in ciascuno dei tre studi (Keller, 1970; Spitzer ed altri, 1975; Dardanoni ed altri, 1984) (2 – 3 – 4). Sono stati pubblicati due studi caso – controllo da allora che comprendono informazioni sul fumo di tabacco. Il primo (Pogoda & Preston-Martini, 1996) (5) che ha incluso solo donne, ha trovato un aumentato rischio di cancro del labbro con la misura della quantità del flusso annuale residenziale di UV, ha rievocato la misura della quantità di ore utilizzate in attività all'aperto, e in sports di scuola o di colleges; le stime di rischio erano state sistematizzate per carnagione della cute, storia del cancro alla pelle, numero di sigarette fumate al giorno. Il rischio non è risultato aumentato nelle donne, le cui ultime occupazioni erano state svolte all'aperto [odds ratio (OR), 1,2; 95 %CI: 0,5 – 2,8]. La relazione dose – risposta con il richiamo delle ore annuali di attività svolte all'aperto è stata non consistente: con < 30 ore come categoria di riferimento, la odds ratio è stata 2,6 (95% CI: 1,0 – 6,5) per 30 – 99 ore; 1,8 (95 % CI: 0,7 – 4,6) per 100 – 299 ore; e 4,7 (95 % CI: 1,9-12,1) per > 300 ore. Il secondo studio caso- controllo ha incluso solo uomini (Perea-Milla Lòpez ed altri,. 2003) (6) , non ha trovato alcuna evidenza di un aumento di rischio di cancro del labbro con le stime di esposizione cumulativa al sole durante il tempo libero o le vacanze. Il rischio è aumentato con l'esposizione cumulativa al sole nel lavoro svolto all'aperto durante i mesi estivi, ma senza alcuna dose – risposta (OR, 11,7 – 12,7; con ampio intervallo di confidenza). La odds ratio è stata sistematizzata per consumo cumulativo di alcool e tabacco e " con residui di sigaretta sul labbro ", tra altri fattori. In una meta – analisi di cancro nei contadini (

Acquavella ed altri, 1998) (7), il combinato rischio relativo per il cancro del labbro da 14 studi è stato 1,95 (95 % CI: 1,82 – 2,09) (*P* per l'eterogeneità tra gli studi, 0,22). [Il Gruppo di Lavoro della IARC per la Monografia 100 D ha notato che dato che proveniva un rischio relativo per il cancro dell'esofago e del polmone era 0,77 e 0.65, rispettivamente, erano improbabili fattori di confondimento per il fumo, ma non avrebbero potuto essere stati esclusi fattori di confonimento correlati ad attività di campagna. (Vedere Tabella 2,7 disponibile su http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100D/100D-01-Table2.7pdf e http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100D/100D-01-Table2.8pdf)

BIBLIOGRAFIA

1) IARC (1992): IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Solar and ultraviolet radiation. IARC Monogr. Evl. Carcinog. Risk Human, 55: 1 – 316.

2) Kellar A.Z. (1970): Cellular types, survival, race, nativity, occupations, habits and associated diseases in the pathogenesis of lip cancers. Am. J. Epidemiol., 91: 486 – 599.

3) Spitzer W.O., Hill G.B., Chambers L.. ed altri (1975): The occupation of fishing as a risk factor in cancer of the lip. N. Engl. J . Med., 293: 419 – 424.

4) Dardanoni L., Gafà L., Paternò L., Pavone G. (1984): A case control study on li pcancer risk factors in Ragusa (Sicily). Int. J. Cancer, 34: 335 – 337.

5) Pgoda J.M. & Preston- Martin S. (1996): Solar radiation li pprotection, and lip cancer risk in Los Angeles County women (California, United States). Cancer Causes Control., 7: 458 - 463.

6) Perea-Milla Lopez E., Mirallo-Del Moral M.R., Martinez Garcia C. ed altri (2003): Lifestyles, environmental and phenotypic factors associated with li pcancer: a case-control study in Greece. Cancer Causes Control, 18: 1031 – 1037.

7) Acquavella J., Olsen G., Cole P. ed altri (1998): Cancer among farmers: a meta-analysis. Ann. Epidemiol., 8: 64 – 74.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Cancro degli occhi:

a) Carcinoma a cellule squamose della congiuntiva.

1) Studi descrittivi

L'incidenza del carcinoma a cellule squamose dell'occhio è correlato inversamente alla latitudine secondo un ampio range delle regioni della terra (Newton ed altri, 1996) (1), ed è direttamente associato con la misura ambientale di irradiazione UVB secondo nove Registri di Sorveglianza ed Epidemiologia e Risultati Finali di aree degli Stati Uniti (Sun ed altri, 1997) (2).

2) Studi caso – controllo

Tre piccoli studi caso – controllo hanno incluso solo pochi o molti casi con neoplasia intraepiteliale congiuntivale (Tabella 2.9 disponibile a http://monographs.iarc.fr/ENG/ Monographs/vol100D-01-Table2.9.pdf). Napora ed altri (1990) (3) hanno messo a confronto 19 pazienti con biopsia comprovante neoplasia intrepiteliale congiuntivale (che comprendeva un caso con carcinoma a cellule squamose invasivo) con 19 controlli caratterizzati secondo età e sesso. L'odds ratio per il " lavoro svolto in ufficio " è stato 0,21 [95% CI: 0,04-0,99; Fisher Exact 95%CIs calcolato dai numerinnella Tabella]. Lee ed altri (1990) (4) hanno

incluso 60 casi [probabilmente prevalenti] diagnosticati sopra i 19 anni (40 % dei partecipanti), e 60 controlli caratterizzati per età e sesso ricoverati in ospedale. Tra gli altri, è stata osservata una associazione positiva tra la displasia della superficie oculare epiteliale e storia di cheratosi solare [OR, per la storia a < 50 e = oppure > 50 anni raggruppati per età, 9,4 (95%CI: 2,8-31)] e durata di residenza a < oppure 30 ° latitudine sud per 31 – 39 anni (R, 3,9; 95 % CI: 0,6 – 8,3) e per 50 anni oppure più (OR, 3,9; 95 % CI: 1,0 – 14,8) relativamente a < oppure = 30 anni. Gli anni cumulativi di vita in quelli > 50 del tempo erano state attività effettuate all'a-perto ed erano chiaramente associati con displasia della superficie oculare. Tulvatana ed altri (2003) (5) hanno studiato 30 casi di neoplasia a cellule squamose (intraepiteliali o invasive) e 30 pazienti di controllo caratterizzati per età e sesso che avevano subito intervento chirurgico di cataratta con estrazione di congiuntiva [sede della biopsia non specificata]. L'elastosi solare [che rappresenta una patologia sentinella proveniente da danno solare] era stata osservata nella congiuntiva del 53 % dei casi e nel 3 % dei controlli, risultando in un odds ratio di 16,0 (95%CI: 2,49- 6,71). [Il Gruppo di Lavoro della Monografia 100 D ha notato che quando la patologia era stata ritenuta " nascosta, non era stato stabilito che le sezioni dei tessuti provenienti dai casi fossero liberi da tessuto neoplastico]. In solo uno studio caso – controllo di esclusivo carcinoma squamoso , Newton ed altri (2002) (6) hanno studiato 60 pazienti in Uganda con diagnosi clinica di carcinoma squamoso congiuntivale e 1214 controlli con altri tipi di tumore che non sono cono sciuti come associati con l'esposizione solare ad UV oppure con infezione HIV, HPV e Sarcoma di Kaposi da erpex virus. Il rischio per il carcinoma congiuntivale a cellule squamose è risultato aumentato con il tempo utilizzato nell'attività lavorativa di coltivazione: con riferimento a 0- 9 ore a settimana, le odds ratio erano 1,9 per 10 – 19 ore e 2,4 per > oppure = a 20 ore (*P* = 0,05), aggiustato per età.,

sesso, regione di residenza, stato di HV – 1, e basso reddito personale. Sia lo stato di HIV -1 che il reddito personale sono stati forti predittori di rischio.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

b) Melanoma oculare

Nota: Il melanoma oculare è un tumore raro che si sviluppa dai melanociti, cellule presenti in alcune parti dell'occhio. Nei casi di melanoma oculare è necessario innanzitutto distinguere tra tumore primario, cioè che ha origine direttamente dalle cellule dell'occhio, e tumore secondario, ovvero metastasi di altri tumori che hanno raggiunto l'occhio. I melanomi oculari primitivi dell'adulto più frequenti sono quelli che originano dall'uvea, dove sono presenti le cellule che producono melanina. Rappresentano il 2 % di tutti i tumori oculari e si dividono in: 1) melanomi uveali della coroide (85 per cento dei casi); 2) melanomi uveali dei corpi ciliari (10 per cento dei casi); 3) melanomi uveali dell'iride (5 per cento dei casi).

Le cause dei melanomi oculari sono in grande parte sconosciute, ma pelle ed occhi chiari sono i fattori comuni più rilevati nei pazienti con melanoma intraoculare. Alcune condizioni ereditarie possono influire sulla comparsa di melanomi oculari, come, ad esempio: 1) Sindrome del nevo displastico; 2) Melanocitosi oculodermica (o Nevo di Ota). Inoltre, sono allo studio alcuni fattori di rischio che possono favorire l'insorgenza di questo tipo di tumore, come ad esempio, l'eccessiva esposizione al sole, in particolare ai raggi UVA ed UVB.

1) Studi descrittivi:

Nessun aumento di incidenza del melanoma oculare è stato registrato dal programma US SFER durante gli anni 1974 – 1998, fatto in contrasto con l'aumento di incidenza del melanoma cutaneo nello stesso periodo (Inskip ed altri, 2003) (7).

Tre studi hanno fornito dati sulla distribuzione del melanoma della coroide all'occhio in relazione alla presunta distribuzione della esposizione al sole da parte della coroide. Il primo di questi studi (Horn ed altri, 1994) (8), che ha analizzato 413 melanomi della coroide, 20 del corpo ciliare e 18 dell'iride, ha concluso che i melanomi della coroide e dell'iride sorgevano molto più frequentemente nelle aree più presumibilmente esposte all'irraggiamento solare. In modo specifico, i melanomi nella regione posteriore della coroide erano stati osservati interessare preferibilmente l'area centrale. Il secondo studio (Schwartz ed altri, 1997) (9) che ha analizzato 92 melanomi della coroide, ha concluso che non c'era una localizzazione preferenziale per i tumori della coroide, avendo rigorosamente stimato la quantità di dose ricevuta sulla retina nelle esposizione all'aperto quotidiana. Il terzo studio (Li ed altri, 2000) (10), che ha analizzato 420 melanomi della coroide e del corpo ciliare, ha mappato i melanomi incidenti sulla retina ed ha osservato che le frequenze di insorgenza erano concentrate nell'area della macula, e diminuivano progressivamente con l'aumento della distanza dalla macula al corpo ciliare. Ciò portava a concludere che il meccanismo era coerente con la distribuzione di dose della luce sulla retina come stimato da Schwartz ed altri (1997) (9).

2) Studi caso – controllo e di coorte:

Nove studi caso- controllo ed uno studio di coorte hanno riportato un'associazione della esposizione solare con il melanoma (Gallagher ed altri, 1985; Tucker ed altri, 1985; Holly ed altri, 1990; Seddon ed altri, 1990; van Hees ed altri, 1994; Pane & Hirst, 2000; Hakansson ed altri, 2001; Vaijdic ed altri, 2002; Lutz ed altri, 2005: con incorporazione anche di dati da Guènel ed altri, 2001) (11 – 12 – 13 – 14 – 15 – 16 – 17 – 18 - 20) ; e (Schimidt- Pokrzywniak ed altri, 2009 **)** (21)**.** Inoltre, un precedente studio caso – controllo aveva riportato una nuova analisi di rapporto tra

attività lavorative e melanoma (Holly ed altri, 1996; Tabelle 2.8 e 2.9 on line) (22). Quattro studi (Callagher ed altri, 1985; Holly ed altri, 1990; Seddon ed altri, 1990; Tucker ed altri, 1985 (11-12-13-14) hanno evidenziato un aumentato rischio per il melanoma oculare in persone con pelle chiara, occhi di colore chiaro oppure capo di colore chiaro. Le attività svolte all'aperto erano associate a melanoma oculare in uno studio (Tucker ed altri, 1985) (12).

Quattro studi (Tucker ed altri, 1985; Seddon ed altri, 1990; Hakansson ed altri, 2001; Vajdic ed altri, 2001,2002) (12 -14 -17-18- 22) hanno riportato associazioni stati- sticamente significative tra una quantità di esposizione al sole e melanoma oculare. Tucker ed altri (1985) (12) hanno osservato un aumentato rischio di melanoma oculare in persone nate nel Sud degli USA (sud di 40 ° N) relativi a quelli nati nel Nord (OR, 2,7; 95 %CI: 1,3 – 5,9), che sono apparsi essere indipendenti dalla durata di residenza nel Sud. Seddon ed altri (1990) (14) ha riferito su due separate serie di casi e controlli. Nelle prime serie, sono stati osservati aumentati rischi di melanoma dell'uvea in soggetti con residenza al Sud degli USA (OR, 2,4; 95 %CI: 1,4 – 4,3 per cinque anni di esposizione; e OR, 2,8; 95 %CI: 1,1 – 6,9 per più di 5 anni di esposizione). Nelle seconde serie, il rischio aumentava con l'aumento degli anni di intensa esposizione al sole (OR, 1,5; 95 % CI: 1,0 – 2,2 per 1-40 anni di esposizione; ed OR, 2,1; 95 % CI: 1,4-3,2 per > 40 anni); questa associazione era solo chiaramente presente nelle prime serie; la odds ratio per il melanoma uveale con nascita nel Sud degli USA era 0,2 (95 % CI: 0,0 – 0,7), che era statisticamente in- dipendente da una positiva associazione tra la durata di residenza nel Sud degli USA ed il rischio di melanoma uveale. Vajdic ed altri (2001, 2002) (18 - 22) hanno trovato che il rischio di melanoma della coroide e del corpo ciliare era aumentato nei più alti livelli di esposizione al sole (OR, 1,6; 95 %CI: 1,0 – 2.6), con esposizione tutti i giorni della settimana (OR, 1,8; 95 % CI:

1,1 – 2,8) ed esposizione lavorativa al sole (OR , 1,7; 95 % CI: 1,1 – 2,8); i trend sottostanti attraverso quarti d'ora di esposizione erano ragionevolmente consistenti e statisticamente significativi. Le associazioni erano grandemente dovute a più forti evidenze negli uomini. Infine, la sola coorte di studio (Hakansson ed altri, 2001) (17), basata sul servizio sanitario dell'industria di costruzioni Svedese, ha evidenziato un aumentato rischio di melanoma oculare con l'aumento di esposizione lavorativa al sole basandosi su ricordi delle attività di lavoro (RR, 1,4; 95 % CI: 0,7 – 3,0, per esposizione solare media; e RR, 3,4; 95 % CI: 1,1 – 10,5, per alta esposizione solare).

Cinque degli studi caso – controllo erano limitati all'esame del melanoma uveale (melanoma della coroide, del corpo ciliare, e dell'iride) ed uno di questi ha escluso il melanoma dell'iride poiché si trattava di piccoli numeri. Due studi hanno riportato risultati per il melanoma dell'iride (Tucker ed altri, 1985; Vajdic ed altri, 2002) (11 – 18). Uno studio ha messo in evidenza odds ratio di 3 – 5 per il melanoma dell'iride con l'uso di un occhio in ombra quando occasionalmente si stava all'aperto, raramente oppure mai, relativamente ad almeno sempre (Tucker ed altri, 1985) (11), e l'altro ha evidenziato un aumento di rischio del melanoma del'iride nei contadini (OR, 3,5; 95 % CI: 1,2 – 8,9; Vajdic ed altri, 2002) (17). Uno studio ha anche riportato risultati per il melanoma congiuntivale, ma non ha evidenziato associazione positiva con le misurazioni della esposizione al sole (Vajdic ed altri, 2002) (18).

3) Meta – analisi

Shah ed altri (2005) (18) e Weis ed altri (2006) (24) hanno riportato i risultati di una meta – analisi di rischio di melanoma oculare in relazione alle caratteristiche di sensibilità al sole ed alla esposizione solare, che ha incluso studi di coorte e caso-controllo (Tabella 2. 10 disponibile su http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100D-01-Table2.10.pdf). E' stato utilizzato un modello di effetto stabile eccetto quando l'eterogeneità statisticamente significativa è venuta fuori tra gli effetti di studi individuali ed un modello di effetto random è stato per questo motivo utilizzato. Un sintetico rischio relativo è stato riportato solo quando quattro o più studi erano inclusi nell'analisi. Nell'analisi di Shah ed altri (2005) (22), né la latitudine del luogo di nascita neppure la latitudine delle attività di tempo libero mostravano associazioni apprezzabili con il melanoma oculare. C'è stata una debole evidenza che l'esposizione lavorativa al sole ha aumentato il rischio di melanoma oculare (RR per la categoria più altamente esposta, 1,37; 95 %CI: 0,96 – 1,96). [Il Gruppo di Lavoro della IARC della Monografia 100 D ha notato che questa analisi non ha incluso i risultati di Lutz ed altri (2005) (19) oppure Schimdt- Pokrzywniak ed altri (2009) (21), ma ha incluso quelli di Guénel ed altri (2001) (20), che sono un componente di Lutz ed altri (2005) (19). Quando i risultati degli studi di Lutz ed altri (2005) (19) sono stati sostituiti a quelli di Guénel ed altri (2001) (20) e a quelli di Schmidt –Pokrzywniakiak ed altri (2009) (21), hanno aggiunto agli effetti stabili di meta – analisi, il meta- RR era di 1,25 (95 % CI: 1,02 – 1,54).].

La meta – analisi di Weis ed altri (2006) (24) fornisce una forte evidenza che gli occhi celesti oppure chiari, la pelle chiara e/ oppure scottature solari, nel caso di esposizione alle radiazioni solari, sono associate ad un aumentato rischio di

melanoma oculare. Il colore dei capelli non è risultato associato con questo tipo di tumore.

BIBLIOGRAFIA

1) Newton R., Ferlay J., Reeves G. ed altri (1996): Effect of ambient solar ultraviolet radiation on incidence of squamous-cell carcinoma of the eye. Lancet, 347: 1450-1451.

2) Sun E.C., Fears T.R., Goedert J.J. (1997): Epidemiology of squamous cell conjunctival cancer. Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev., 6: 73-77.

3) Napora C., Cohen E.J., Genvert G.I. ed altri (1990): Factors associated with conjunctival intraepithelial neoplasia: a case control study. Ophtalmic Surg., 21: 27-30.

4) Lee G.A., Williams G., Hirst L. W. Green A.C. (1994): Risk factors in the development of ocular surface epithelial dysplasia. Ophtalomology, 101: 360- 364.

5) Tulvatana W., Bhattarokosol P., Sansopha L. ed altri (2003): Risk factors for conjuntival squamous cell neoplasia: a matched case control study. Br. J. Ophtalology, 87: 396 – 398.

6) Newton R., Ziegler J., Ateenyl-Agaba C. ed altri. Uganda Kaposi's Sarkoma Study Group (2002): The epidemiology of conjunctival squamous cell carcinoma in Uganda. Br. J. Cancer, 87: 301 – 308.

7) Inskip P.D., Devesa S.S., Fraumeni J.F. Jr. (2003). Trends in the incidence of ocular melanoma in the United States, 1974 – 1998. Cancer Causes Control, 14: 251-257.

8) Horn E.P., Hartge P., Shields J.A., Tucker M.A. (1994): Sunlight and risk of uveal melanoma in Connecticut an Denmark. Int. Cancer Inst., 86: 1476 – 1478.

9) Schwartz L.H., Ferrand R., Boelle P.Y. ed altri (1997): Lack of correlation between the location of choroidal melanoma and ultraviolet-radiation dose distribution. Radiat. Res., 147: 451 – 456.

10) Li W., Judge H., Gragoudas S.C. ed altri (2000): Patterns of tumor initiation in choroid melanoma. Cancer Res. 60: 3757- 3760.

11) Gallagher R.P., Elwood J.M., Rootman J. ed altri (1985): Risk factors for ocular melanomas: Western Canada Melanoma Study. J. Natl. Cancer Inst., 74: 775 – 778.

12) Tucker M.A., Shields J.A., Hartge P. ed altri (1985): Sunlight exposure as risk factor for intraocular malignant melanoma. N. Engl. J. Med., 313: 789 – 792.

13) Holly E.A., Aston D.A., Char D.H. ed altri (1990): Uveal melanoma in relation to ultraviolet light exposure and host factors. Cancer Res. 50: 5773 – 5777.

14) Seddon J.M., Gragoudas E.S., Glynn R.J. ed altri (1990): Host factors, U.V. radiation, and risk of uveal melanoma. A case – control study. Arch. Ophtalmol., 108: 1274 – 1280.

15) van Hees C.L., de Boer A., Jager M.J. ed altri (1994): Are typical nevi a risk factor for uveal melanoma ? A case control study. J. Invest. Dermatol. 103: 202-205.

16) Pane A.R. & Hirst L. W. (2000): Ultraviolet light exposure as a risk factor for ocular melanoma in Queesland, Australia. Ophtalmic Epidemiol. 7: 159 – 167.

17) Hakansson N., Floderus B., Gustavsson P. ed altri (2001): Occupational sunlight exposure and cancer incidence among Swedish construction workers. Epidemiology. 12: 552 – 557.

18) Vajdic C.M., Kricker A., Giblin M. ed altri (2002): Sun exposure predicts risk of ocular melanoma in Australia. Int. J. Cancer. 101: 175 – 182.

19) Lutz J.M., Cree J., Sabroe S. ed altri (2005): Occupational risk for uveal melanoma results from a case – control study in nine European countries. Cancer Causes Control, 16: 437 – 447.

20) Guénel P., Laforest L., Cyr D. ed altri (2001): Occupational risk factors, ultraviolet radiation, and ocular melanoma: a case – control study in France: Cancer Causes Control, 12: 451 – 459.

21) Schmidt –Pokrzywniak A., Jockel K.H., Bornfeld N. ed altri (2009): Positive interaction between light iris color and ultraviolet radiation in relation to the risk of uveal melanoma: a case control study. Ophtalmology, 116: 340 – 348.

22) Vajdic C.M., Kricker A. Giblin M. ed altri (2001): Eye color and cutaneous nevi predict risk of ocular melanoma in Australia. Int. J. Cancer, 92: 906 – 912.

23) Shah C.P., Weis E., Lajous M. ed altri (2005): Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma: a meta analysis. Ophtalmology, 112: 1599 – 1607.

24) Weis E., Shah C.P., Layous M. ed altri (2006): The association between host susceptibility factors and uveal melanoma: a meta analysis. Arch. Ophtalmol., 124: 54 -60.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

ALTRE SEDI DI TUMORI DA U.V. SOLARE

Stimolati al minimo in parte dalle ipotesi che provengono da studi ecologici, caso-controllo e di coorte condotti con misure di esposizione personale alle radiazioni solari (riferito in questo caso come sole o esposizione solare ad UV) sono stati messe in relazione con i tumori dei tessuti degli organi interni (Tabella 2.11, disponibile su http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100D/100D-01-Table2.11.pdf e Tabella 2.12, disponibile su http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100D/100D-01-Table2.12.pdf).

Gli studi che inferiscono alta esposizione alla luce solare con una storia di tumori della cute (carcinoma a cellule basali, carcinomi a cellule squamose, melanomi) sono stati esclusi (vedere, per esempio, Tuohimaa ed altri, 2007) (1). E' stato ben giudicato in rispetto a questi studi che " l'incidenza dei secondi tumori nelle persone è elevata dalla conoscenza e non conoscenza di diversi meccanismi, che includono i comuni fattori etiologici e predisponenti, ed influenzati da possibili bias nell'accertamento dei secondi tumori […]. L'utile direzione di queste influenze potrebbe essere nella direzione di una elevata evenienza di secondi tumori, come possibile effetto della irradiazione solare e della produzione della vitamina D […] che potrebbero essere difficile da discernere (IARC, 2008) (2). Pertanto, tali studi sono non certamente relalizzabili ai fini di evidenziare se l'esposizione al sole causa o previene ogni altro tipo di tumore.

Cancro del colon retto

Gli studi caso – controllo sono correlati alle stime di persone con esposizione solare al rischio cancro del colon retto. Basadosi solo sui certificati di morte, Freedman ved altri (2002) (3) hanno osservato un alquanto ridotto rischio (OR , 0,73; 95%CI: 0,71 – 0,74) in ambienti con alta esposizione solare di residenza

all'epoca del decesso, sistematizzando per età, sesso, razza, occupazione lavorativa ed esposizione al sole (con riferimento alla occupazione usuale), l'attività fisica e lo stato socioeconomico. In uno studio basato su una grande popolazione in cui i partecipanti erano stati intervistati, non è stata trovata una apprezzabile associazione tra il cancro del colon e l'esposizione richiamata negli ultimi due anni per ogni stagione prima della diagnosi. Con l'eccezione del secondo quintile di esposizione nelle donne (OR, 1,3), le odds ratio per ciascun quintile di esposizione in ciascun sesso variava da 0,9 a 1,1, e non era significativamente aumentata (Kampman ed altri, 2000) (4).

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

cancro al seno

Tre studi caso – controllo e due studi di coorte hanno esaminato l'associazione tra le misure di esposizione solare e cancro al seno. In tre studi che hanno riportato i risultati per l'esposizione solare, sistematizzati per luogo di residenza, uno ha evidenziato alti rischi nelle donne residenti in California (utilizzando " Sud " come riferimento; Laden ed altri, 1997) (5); gli altri due studi hanno evidenziato un ridotto rischio relativo (0,73 a 0,74) con residenza in aree di alta esposizione solare media (John ed altri, 1999; Freedman ed altri, 2002) (6 – 3), significativo in uno di questi studi (Freedman ed altri, 2002) (3). Un comportamento sole – correlato è stato registrato in tre studi (John ed altri, 1999; Freedman ed altri, 2002; Knight ed altri, 2007) (6 - 3 – 7) ed era associato in modo inverso con il rischio di cancro al seno in tutte le misurazioni. Per esempio, il rischio relativo per il cancro al seno con esposizione frequente di tipo ricreativo e di tipo lavorativo al sole relativamente a rara o nessuna esposizione è stato 0,66 (95%CI: 0,44 – 0,99) e 0,64 (95% CI: 0,41- 0,98), rispettivamente, in 5900 donne dal NAHANES

Epidemiologic Follow – up Study (John ed altri, 1999) (6). Per la categoria di stima più alta nel numero di attività svolte all'aperto gli episodi di cancro al seno all'età di 10 – 19 anni di età, l'odds ratio è stata 0,65 (95%CI: 0,50 – 0,85) in un grande studio caso – controllo Canadese (Knight ed altri, 2007) (7). In ciascun studio, queste misure di effetto erano sistematizzate per una misura dello stato socioeconomico ed altre variabili associate con il cancro al seno.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

cancro dell'ovaio

In uno studio caso – controllo, basato sui certificati di morte, il rischio relativo di cancro dell'ovaio era ridotto in coloro che risiedevano in aree con alta esposizione solare giornaliera media (OR, 0,84; 95% CI: 0,81 – 0,88), ma non in quelli con alta esposizione solare di carattere lavorativo (Freedman ed altri, 2002) (3).

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

cancro della prostata

Quattro studi caso – controllo (due riguardanti pazienti ospedalizzati) ed uno studio di coorte (John ed altri, 2004, 2007) (8 - 9) hanno esaminato l'associazione tra le misure di esposizione al sole ed il rischio di cancro della prostata. In uno studio caso- controllo condotto in due consecutivi periodi e con pazienti con ipertrofia prostatica benigna come controlli, la odds ratio per il cancro della prostata con alto tempo di esposizione protratta al sole è stato 0,32 (95%CI; 0,20 – 0,51); le odds ratio combinate sono state calcolate dalle due odds ratio riportate. Le odds ratio

erano similarmente basse con misure di esposizione solare indirette, quali regolari vacanze o esposizione solare infantile (Luscombe ed altri, 2001; Bodiwala ed altri, 2003) (10 – 11). Due altri studi hanno mostrato una più debole evidenza di una associazione inversa di residenza in ambiente con alta esposizione a radiazione solare con il cancro della prostata (Freedman ed altri, 2002 John ed altri, 2004, 2007) (3 – 8 – 9). Le occupazioni all'aperto, le anamnesi di esposizione al sole per motivi ricreativi, danni alla pelle associati a radiazioni solari o attiniche non hanno mostrato effetti sul cancro della prostata in questi studi. In uno studio caso-controllo che ha compreso solo casi di cancro alla prostata avanzato (John ed altri, 2005) (12), è stato riportato un ridotto rischio di cancro della prostata con alti valori di sun ex position index (basato sul confronto delle misurazioni di riflessione della cute usualmente esposta e non esposta; OR, 0,51; 95%CI: 0,33 – 0,80), ma con piccola evidenza di associazioni simili con l'ambiente residenziale con esposizione solare o totale oppure di tipo lavorativo per il tempo trascorso all'aperto.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

linfoma non Hodgkin ed altri linfomi

Mentre in grande numero inizialmente, studi ecologici hanno suggerito che l'esposizione alla radiazione solare potrebbe aumentare il rischio per i linfomi non Hodgkin, studi di esposizione individuale al sole suggeriscono che l'esposizione per cause ricreative diminuisce il rischio. Due studi iniziali in persone esposte al sole sono stati basati sul luogo di residenza, il motivo lavorativo, ed in uno studio industriale (Freedman ed altri, 1997; Adami ed altri, 1999) (13 -14). I risultati per l'esposizione residenziale erano in conflitto: uno studio, negli USA, ha mostrato un ridotto rischio relativo con la residenza alle basse latitudini (Freedman ed altri,

1997) (13); ed un altro studio, in Isvezia, un aumentato rischio (Adami ed altri, 1999) (14). Questi hanno concorso, d'altra parte, nell'individuare un rischio relativo ridotto nelle persone con alta esposizione lavorativa con valori di 0,88 (95%CI: 0,81 – 9,96) negli USA e 0,92 (95% CI: 0,88 – 0,97: risultati combinati per uomini e donne) in Isvezia. Studi successivi, focalizzandosi specialmente sulla esposizione lavorativa alla luce solare non hanno evidenziato un ridotto rischio di linfoma non Hodgkin con alta esposizione alla radiazione solare (van Wijgaarden & Savitz, 2001; Tavani ed altri, 2006; Karipidis ed altri, 2007) (15 – 16 - 17). Uno studio di linfoma non Hodgkin nei bambini ha evidenziato un ridotto rischio per coloro che hanno trascorso 15 o più giorni annualmente in località marine, con un odds ratio di 0,60 (95 % CI: 0,43 – 0,83; Petridou ed altri, 2007) (18).

Tutti gli altri studi (Hughes ed altri, 2004; Smedby ed altri, 2005; Hartge ed altri, 2006; Soni ed altri, 2007; Weihkopf ed altri, 2007; Zhang ed altri, 2007; Boffetta ed altri, 2008; Kricker ed altri, 2008) (19- 20 – 21 – 22- 23 – 24 – 25) erano inclusi in una analisi congiunta di dati originali da 8243 casi di linfoma non Hodgkin e 9697 controlli in dieci studi associati dell'Interlymph Consortium (Kricker ed altri, 2008; Tabella 2.13, disponibile su http://monographs.iarc.fr/ENG/monographs/vol100D/100D-01-Table2.13.pdf) (26). [Il Gruppo di Lavoro della IARC della Monografia 100 D ha notato che i risultati sulla esposizione solare ed il linfoma non –Hodgkin in tre di questi studi non è stato ancora pubblicato separatamente]. In otto studi in cui una complessa misura della esposizione totale al sole (esposizione di tipo ricreativo + esposizione di tipo non ricreativo), potrebbe essere definita, la odds ratio congiunta diminuisce debolmente con l'aumento della esposizione solare a 0,87 (95% CI: 0.71 – 1,05) nei quarti di esposizione. C'è una più ripido trend in basso per l'esposizione di tipo ricreativo ad un odds ratio di 0,76 (95% CI: 0,63 – 0,91); *P* per trend 0,005), ed un

non apprezzabile trend in basso per l'esposizione di tipo non ricreativo. L'attività fisica e l'obesità, che potrebbero essere fattori confondenti, non sono stati controllati nell'analisi di ciascun studio associato.

Quattro studi caso – controllo hanno riportato dati sull'associazione tra l'esposizione all'irradiazione solare ed linfoma di Hodgkin (Tabella 2.11 on line disponibile a http://monographs.iarc.fr/ENG/monographs/vol100D/100D-01-Table2.11.pdf); non ci sono stati consistenti evidenze di diminuzione del rischio con differenti misure di esposizione solare (Smedby ed altri, 2005; Petridou ed altri, 2007; Weinkopf ed altri, 2007; Grandin ed altri., 2008) (20 – 18 – 23 – 27).

La stessa cosa veniva trovata per il mieloma multiplo in due studi caso – controllo (Boffetta ed altri, 2008; Grandin ed altri, 2008) (24 - 27). Uno studio ha evidenziato una debole evidenza di un aumentato rischio di micosi fungoide [un lin-foma della cute] in persone con alta esposizione solare di tipo lavorativo [OR: 1,3 (95%CI: 1,0 – 1,9; con risultati combinati per gli uomini e le donne] (Morales-Suarez – Varela ed altri, 2006) (28).

BIBLIOGRAFIA

1) Tuohimaa P., Pukkala E., Scèlo G. ed altri (2007): Does solar exposur, as indicated by the non-melànoma skin cancers, protect from solid cancers: vitamin D as a possi-ble explanation. Eur. J. Cancer: 43: 1701 – 1712.

2) IARC (2008): Iarc working Group Reports – Vitamin D and Cancer. Lyon, France: IARC.

3) Freedman D.M., Dosemici M., McGlynn K. (2002): Sunlight and mortality fromk breast, ovarian, colon, prostate, and non-melanoma skin cancer: a composite death certificate based case – control study. Occup. Environ. Med., 59: 257 – 262.

4) Kampman E., Slattery M.L.., Claan B., Potter J.D. (2000): Calcium, vitamin D, sun-shine exposure, dairy products and colon cancer risk (United States). Cancer Causes Control., 11: 459 – 466.

5) Laden F., Spiegelman N., Neas L.M. ed altri (1997): Geographic variation in breast cancer incidence rates in a cohort of U.S. women. J. Natl. Cancer Inst., 89: 1373-1378.

6) John E.M., Schwartz G.G., Dreon D.M., Koo J.ed altri (1999): Sun exposure, vitamin D and breast cancer: the NHANES I Epidemiologic follow – up study, 1971 – 1975 to 1992. National Health and Nutrition Examination Survey. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 8: 399 – 406.

7) Knight J.A., Lesosky M., Barnett H. ed altri (2007): Vitamin D and reduced risk of breast cancer: a population base case- control study. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 16: 422 – 329.

8) John E.M., Dreon D.M., Koo J., Schwartz G.G. (2004): Residential sunlight exposure is associated with a decresead risk of prostate cancer. J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 89 – 90: 549 -552.

9) John E.M., Koo J., Schwartz G.G. (2007): Sun exposure and prostate cancer risk: evidence for a protective effect of early – life exposure. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 16: 1283 – 1286.

10) Luscombe C.J., Fryer A.A., French M. E. ed altri (2001): Exposure to ultraviolet radiation: association with susceptibility and age at presentation with prostate cancer. Lancet. 358: 641 – 642.

11) Bodiwala D., Luscombe C.J., Liu S. ed altri (2003): Prostate cancer risk and exposure ultraviolet radiation: further support for the protective effect of sunlight. Cancer Lett., 192: 145 – 149.

12) John E.M., Schwartz G.G., Koo J ed altri (2005): sun exposure, vitamin D receptor gene and polymorphism, and risk of advanced prostate cancer. Cancer Res. 65: 6470 – 5379.

13) Freedman D.M., Zahm S.H., Dosemici M. (1997): Residential and occupational exposure to sunlight and mortality from non- Hodgkin lymphoma: composite (threefold) case – control study. B.M.J., 314: 1351 – 1455.

14) Adami J., Olsen G., Cole P. ed altri (1998 9: Cancer among farmers: a meta-analysis. Ann. Epidemiol, 8: 64 -74.

15) van Wijngaarden P. & Savitz D.A. (2001): Occupational sunlight exposure and mortality from non – Hodgkin lymphoma among electric utilty workers. J. Occup. Environ, Med. 43: 548- 553.

16) Tavani A., Bosetti C., Franceschi S. ed altri (2006): Occupational exposure to ul – traviolet radiation and risk of non- Hodgkin lymphoma. Eur. J. Cancer Prev. 15: 453-457.

17) Karipidis K.K., Benke G., Sim M.R. ed altri (2007): Occupational exposure to io-nizing and non – ionizing radiation and risk of non- Hodgkin lymphoma. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 80: 663 – 670.

18) Petridou E.T., Dikalioti S.K., Skalkidou A. ed altri. Choldhood Hematology-Oncology Group (2007): Sun exposure, birth weight, and childood lymphomas: a case control study in Greece. Cancer Causes Control, 18: 1031 – 1037.

19) Hughes A.M., Armstrong B.K., Vajdic C.M. ed altri (2004): Sun exposure may protect against non-Hodgkin lymphoma: a case contro study. Int. J. Cancer. 112: 865-871.

20) Smedby K.E., Hjalgrim H., Melbye M. ed altri (2005): Ultraviolet radiation exposure and risk of malignant lymphomas. J. Natl. Cancer Inst, 97: 199 – 209.

21) Hartge P., Lim U., Freedman P.M. ed altri (2006): Ultraviolet radiation, dietary vitamin D, and risk of non – Hodgkin lymphoma (United States). Cancer Causes Control, 17: 1045 – 1052.

22) Soni L.K., Hou L., Gapstur S.M. ed altri (2007): Sun exposure and non-Hodgkin lymphoma: a population-based, case-control study. Eur. J. Cancer, 43: 2388 -2395.

23) Weihkopf T., Becker N., Nieters A. ed altri (2007): Sun exposure and malignant lymphoma: a population – based case- control study in Germany. Int. J. Cancer, 120: 2445 – 2451.

24) Zhang Y., Holford T.R., Leaderer B ed altri (2007): Ultraviolet radiation exposure and risk of non – Hodgkin's lymphoma. Am. J. Epidemiol. 165: 1255 – 1264.

25) Boffetta P., van der Hel O., Kricker A. ed altri (2008): Exposure to ultraviolet radiation and risk of malignant lymphoma and multiple myeloma- a multicentre European case – control study. Int. J. Epidemiol, 37: 1080 – 1094.

26) Kricker A., Armstrong B.K., Hughes A.M. ed altri: Interlymph Consortium (2008): personal sun exposure and risk of non Hodgkin lymphoma: a pooled analysis from the Interlymph Consortium. Int. J. Cancer, 122: 144 – 154.

27) Grandin L., Orsi L., Troussard X. ed altri (2008): UV radiation exposure, skin type and lymphoid malignancies: results of a French case- control study. Cancer Causes Control, 19: 305 – 315.

28) Morales Suarez- Varela M.M., Olsen J., Johansen P. ed altri (2006): Occupational sun exposure and mycosis fungoides: a European multicenter case-control study. J. Occup. Environ. Med. 48: 390 – 393.

****

RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE ARTIFICIALI

Utilizzo di strumenti per abbronzatura artificiale (lampade solari, lettini per bagni di sole, solari)

a) Melanoma cutaneo, carcinoma a cellule squamose, carcinoma a cellule basali.

Due meta-analisi del tumore della cute in rapporto ai lettini solari sono stati condotti nel passato, per pochi anni. Il primo (IARC 2006 a, 2007 a) (1 -2) era basato su 19 studi informativi pubblicati (18 caso- controllo, di cui nove basati sulla popolazione, ed uno di coorte, tutti in popolazioni dalla cute chiara) che hanno esaminato l'associazione tra l'abbronzatura indoor ed il cancro della pelle, ed hanno incluso alcuni 7355 casi di melanoma (Tabella 9). La caratterizzazione della esposizione era molto varia nei vari studi. Il meta rischio – relativo per di coloro che avevano utilizzato l'abbronzatura indoor contro coloro che non l'avevano mai utilizzata emersa dai 19 studi era 1,15 (95%CI: 1,00 – 1,31); i risultati sono stati essenzialmente invariati quando l'analisi è stata ristretta ai nove studi di popolazione caso- controllo e di coorte. Un modello di dose – risposta non è stato considerato a causa delle eterogeneità tra le categorie di durata e frequenza di esposizione usate nei differenti studi. Tutti gli studi che hanno esaminato l'età della

prima esposizione hanno evidenziato un aumentato rischio per il melanoma quando l'esposizione era stabilita approssimativamente prima dell'età di 30 anni, con un sintetico rischio relativo di 1,75 (95%CI: 1,35 – 2,26). La seconda meta – analisi (Hirst ed altri, 2009) (3) ha incluso uno studio nested caso – controllo di melanoma (Han ed altri, 2006) (4), evidenziando un totale numero di 7855 melanomi, ed il sintetico rischio relativo per il melanoma in relazione ad uso continuo, contro il nessun mai utilizzo, di lettini da sole è stato di 1,22 (95%CI: 1,07 – 1,39).

Riguardo al carcinoma a cellule basali ed al carcinoma squamoso, una meta- analisi di tre studi su nessun uso di abbronzatura indoor mostra per contro che l'uso per sempre contro il sempre non uso ha mostrato un aumento di rischio per il carcinoma squamoso di 2,25 (95%CI: 1,08- 4,70) dopo aggiustamento per esposizione o sensibilità al sole (IARC 2006, 2007 a) (1 – 2). Uno studio che aveva informazioni sull'età della prima esposizione di abbronzatura indoor ha mostrato ed ha suggerito che il rischio è aumentato del 20 % (OR, 1,2; 95% CI: 0,9 – 1,6) con ciascuna decade più giovane al primo uso. I quattro studi sul carcinoma a cellule basali non hanno supportato una associazione con l'uso della abbronzatura indoor (IARC, 2006 a, 2007 a) (1- 2).

TABELLA 9

META-ANALISI DELL'UTILIZZO DI ABBRONZATURA ARTIFICIALE E CANCRO DELLA PELLE

Riferimento studio e localizzazione e periodo di tempo	Descrizione studio	Numero casi e controlli	valutazione di esposizione	categorie di esposizione	rischio relativo (95%CI)	Valutazione di confondenti	Considerazioni
IARC(2007 a) Europa, Nord America ed Australia dal 1971 al 2001	18 studi caso-controllo(10 popolazioni base ed 1 studio di coorte, con aggiustamento per abbronzatura artificiale	melanoma cutaneo: 7335 casi e 11275 controlli dagli studi caso-controllo; coorte: 106379 membri BCC- SCC *(numero casi non stadiati) da 5 studi di caso controllo	Tutti gli studi eccetto uno hanno presentato stime per esposizione e mai esposizione	*Abbronzatura indoor:* nessun uso: sempre uso: *Età* primo *uso:* Mai < 35 anni Nessun uso sempre uso	*MELANOMA* 1,0 1,15(1,00-1,31) 1,0 1,75(1,35-2,26) BBC * 1,0 2,25(1,1-4,7)	*Tutte le analisi sono state sistematizzate per il massimo di potenziali confondenti*	Uno studio ha presentato risultati separati per donne ed uomini; la dose-risposta non è stata considerata a motivo della eterogeneità tra le categorie di durata e frequenza di esposizione tre i diversi studi
Hirst ed altri (2009) Europa, Nord America ed Australia 1971 – 2002	18 studi caso-controllo e 2 studi nested di coorte pubblicati negli anni 1981 – 2006, con aggiustamento per	melanoma cutaneo: 7885 casi e 24209 controlli da studi BCC/SCC*: 1812 casi e 2493 controlli da 6 studi caso- controllo		abbronzatura artificiale nessun uso sempre uso nessun uso sempre uso	Melanoma 1,0 1,22 (1,07-1,39) BCC /SCC * 1,0 1,34 (1,05- 1,70)		Uno studio ha evidenziato risultati per le donne e gli uomini separatamente; numero sintetico della stima di rischio per BCC o

abbronzatura artificiale **SCC separatamente**

*** BCC = carcinoma a cellule basali ------- SCC = carcinoma a cellule squamose**

DA IARC VOL. 100 D

oooooooooooooooooooooooooooo

b) melanoma oculare

Quattro studi caso – controllo hanno riportato in modo esplicito sulla associazione di abbronzatura artificiale e melanoma oculare (Tucker ed altri, 1985; Seddon ed altri, 1990; Vajdic ed altri, 2004; Schimdt – Pokrzyniak ed altri, 2009) (5 – 6 -7 – 8). Vedi Tabella 10 Le Odds Ratio per le categorie di esposizione più alta in ciascuno so- no state 2,1 (95%CI: 0,3 – 17,9) (Tucker ed altri, 1985) (5); 3,4 (95% CI 1,1-10,3); e 2,3 (95%CI 1 ,2 – 4,3) per il confronto basato sulla popolazione base ed i casi, rispettivamente (Seddom ed altri, 1990) (6) ; 1,9 (95%CI: 0,8 – 4,3) (Vajdic ed altri, 2004) (7)ed 1,3 –ad 2,1 dipendendo sul controllo delle categorie Schimdt – Pokrzyniak ed altri, 2009) (8). Il solo studio di analisi dose – risposta ha mostrato evidenza di un aumentato rischio di durata dell'utilizzo di abbronzatura artificiale (*P* = 0,04) e, meno fortemente, lo stimato tempo di esposizione (*P* = 0,06) (Vajdic ed altri, 2004) (7)). I Due più recenti studi (Vajdic ed altri, 2004; Shimidt - Pokrzyaniak ed altri, 2009) (7 – 8) hanno calcolato le odds ratio per la esposizione che è stata supportata a 20 anni o più di età e dopo questa età; in entrambi la odds ratio era maggiore per la esposizione che partiva dall'età più giovane. I risultati di Seddom ed altri (1990) (6) e Vajdic ed altri (2004) (7) sono stati sistematizzati per sensibilità al sole e la personale esposizione solare. [Il Gruppo di Lavoro della IARC ha notato che Schimdt- Pokrzwniak ed altri (2009) (8)

ha trovato una piccola evidenza di associazione tra le misurazioni di esposizione solare ed il melanoma oculare].

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

c) tumori interni

Cinque studi caso – controllo (Tabella 11) hanno riportato dati sulla associazione tra l'uso di strumenti di abbronzatura artificiale e tumore al seno (uno studio), di limfoma non- Hodgkin (quattro studi), mieloma multiplo (due studi) e sindrome linfoproliferativa (uno studio) (Smedby ed altri, 2005; Hartge ed altri, 2006; Knight ed altri, 2007; Boffetta ed altri, 2008; Grandin ed altri, 2008) (9 – 10 – 11- 12- 13). In tutti gli studi di limfoma non Hodgkin, il rischio è stato più basso nelle persone che hanno utilizzato strumenti di abbronzatura artificiale rispetto a coloro che non li avevano utilizzati; in due studi c'è anche stata una relazione dose – risposta tra le categorie di esposizione con il valore di *P* per un trend di > oppure = a 0.01 (Smedby ed altri, 2005; Boffetta ed altri, 2008) (9- 11). Le odds ratio erano anche sotto l'unità per il cancro del seno (Knight ed altri, 2007) (14) e per il limfoma di Hodgkin (Smedby ed altri, 2005; Boffetta ed altri, 2008) (9 – 11)., con una significativa relazione dose – risposta (il valore di *P* per un trend = 0,04) in uno studio di linfoma di Hodgkin (Smedby ed altri, 2005) (9). I fattori di confondimento con l'esposizione alla luce solare naturale erano stati messi da parte come una come una spiegazione per questa relazione inversa a causa che nessuno degli studi aveva sistematizzato i risultati per l'esposizione solare.

Tabella 10 STUDI CASO CONTROLLO DI ESPOSTI A STRUMENTI DI ABBRONZATURA ARTIFICIALE E MELANOMA OCULARE

Riferimento, lo calizzazione studio, periodo	Descrizione dello studio	Numero di casi e controlli	Taratura della esposizione	Categorie degli esposti	Rischio relativo (95 % CI)	Aggiustamento per potenziali fattori di confondimento	Commento
IARC (2007 a) Europa, Nord – America ed Australia	18 studi caso-controllo (basati su 10 popolazioni ed 1 sudio di corte negli anni	Melanoma cutaneo: 7355 casi ed 11275 controlli da da studi caso- controllo; coorte: 106379 membri di	Tutti gli studi, eccetto due, non hanno mai mostrato stime	Esposizione artificiale:	Melanoma:	Tutte le sono aggiustate per il massimo dei fattori di confondimento	Uno studio ha presentato i risultati per gli uomini e le donne in mdo separato; la dose-risposta non è stata considerata a causa della eterogeincità tra le categorie di durata e frequenza di esposizione tra gli studi
				Nessun uso	1,0		
				Sempre uso	1,15		
				Età primo uso: Mai	1,0		
				< 35 anni	1,75(1,35-2,26)		
					BCC		
	1981- 2005, con aggiustamento della esposizione a strumenti di abbronzatura artificiale	BCC-SCC (Numero casi non stabilito) da 5 studi caso- controllo		Nessun uso	1,0		
				Uso sempre	1,0 (0,6-1,9))		
					SSC		
				Nessun uso	1,0		
				Uso sempre	2,25(1,1-4,7)		
Hirst ed altri (2009). Europa, Nord America ed Australia dal 1971 al 2002	18 studi caso- controllo e due studi nested di coorte pubblicati nel periodo 1981-2006, con riferimento ad abbronzatura artificiale	Melanoma cutaneo: 7885 casi e 24209 controlli da tutti gli studi. BCC/SCC: 1812 casi e 24f93 controlli da 6 casi di studi caso- controllo		Abbronzatura artif-	Melanoma		Uno studio ha presentatro risultati per umoni e donne separatam. ma nessuna sintesi di stima di rischio separatamente
				Nessun uso	1,0		
				Uso sempre	1,22 (1,07-1,39)		
					BCC/ SCC		
				Nessun uso	1,0		
				Uso sempre	1,34(1,05-1,70)		

Tabella 10 (seguito) STUDI CASO CONTROLLO DI ESPOSTI A STRUMENTI DI ABBRONZATURA ARTIFICIALE E MELANOMA OCULARE

Riferimento, localizzazione studio, periodo	Descrizione dello studio	Controlli	Taratura della esposizione	Categorie degli esposti	Rischio relativo (95 % CI)	Aggiustamento per potenziali fattori di confondimento	Commento
Tucker ed al. (1985), USA, 1974-1979	439 pazienti bianchi con melanoma intraoculare confermato istologicamente oppure da studi altamente attendibili di personale assistente; percentuale di partecipazione 89%.	419 pazienti bianchi con distacco di retina non dovuto a tumori; classificati per età, sesso, razza, data della diagnosi; percentuale di partecipazione 85%	intervista telefonica con dettagliate informazioni, circa l'anamnesi medica, l'anamnesi familiare, la professione, l'esposizione ad agenti ambientali, a luce solare; dettagli dalla visita oculisticae dalla anamnesi medica riassunta da ricordi; interviste per i parenti prossimi per il 17 % dei casi e per il 14 % dei controlli, metò dei quiali con interviste telefoniche del consorte, che riguardavano fattori costituzionali, oculari e dell'anamnesi, e la esposizione a fattori ambientali che includevano le radiazioni UV solari e quelle artificiali	Uso lapade solari Mai uso Raramente Occasional. Frequentem.	 1,0 1,3 (0,8-2,3) 1,3 (0,5-3,6) 2,1(0,3-17,9)	Età, colore occhi, e storia clinica di cataratta	

Tabella 10 (seguito) STUDI CASO CONTROLLO DI ESPOSTI A STRUMENTI DI ABBRONZATURA ARTIFICIALE E MELANOMA OCULARE

Riferimento, lo calizzazione studio, periodo	Descrizione dello studio	Controlli	Taratura della esposizione	Categorie degli esposti	Rischio relativo (95 % CI)	Aggiustamento per potenziali fattori di confondimento	Commento
Seddon ed altri (1990), Massascu-Ssets, USA, 1984-1987	Pazienti bianchi con con melanoma con-fermato clinicamente oppure sstologicamente, a livello della coroide, del corpo ciliare oppure di entrambi, identificato in un ospedale locale oppure attraverso l'elenco di specialisti oculisti, diagnostcati nei precdenti anni; range di età 17-88 anni, con media 57 anni, percentuale di partecipazione 97 %	selezionata random, marcata 2:1 per sesso, età, città di residenza; percentuale di risposta 85%, Seconda Serie: xxxxxxxxxxxxx	Intervista telefonica che include fattori costituzionali, oculari e di anamnesi, e di esposizione a fattori r ambientali che comprendono sorgenti naturali ed artificiali di UV	Caso- controllo Serie 1* Uso lampade solari Mai Raramente Occasionalmnte Frequentemente Caso – controllo Serie 2* Uso lampade solari Mai Raramente Occasionalmente Frequentemente	 1,0 0,7(0,4-1,4) 3,4(1,1-10,3) 1.0 0.9 (0.6-1,4) 2,3 (1,2-4,3)	Età. Colore della pelle e degli occhi, nei, ascendenza, protezione degli occhi, lavoro all'aperto, luce fluorescente, residenza al Sud. Anni di intensa espos.	* Serie 1: popolazione base su 197 casi e 385 controlli * Serie 2: Nessuna popolazione base 357 casi e 800 controlli. 140 casi erasono stati inclusi in en-entrambe le serie

TABELLA 11 (ASSOCIAZIONE TRA L'USO DI STRUMNTI DI ABBRONZATURA ARTIFICIALE CON TESSUTI INTERNI)

Riferimenti, stu- Localizzazione e Periodo	Tipo di tumore	Sistematizza- zione della esposizione	Categorie di esposizione	Rischio relativo
Knight ed altri (2007)- Canada (2003 – 2004)	cancro al seno	Intervista te- lefonica	Uso continuo di lampa- da solare	
			Età 10 – 19 anni	
			No	1,0
			Sì	0,81(0,66 – 1,18)
			Età 20 – 29 anni	
			No	1,0
			Sì	0,88(0,66- 1,18)
			Età 45 – 54 anni	
			No	1,0
			Sì	0,84 (0,64 -1,11)
Hartge ed altri (2006).- USA 1998 – 2000	limfoma non Hodgkin	Questionario autosom- ministrato ed integrato da Personal Computer	Uso di lampada sola- re o di cabina abbron- zante	
			mai	1,0
			sempre	0,88 (0,66 – 1,19)
			solo dopo i 20 anni	0,97 (0,69- 1,37)
			prima dei 20 anni	0,72 (0,45- 1,14)
			< 5 volte	0,78 (0,46 – 1,32)
			5 – 9 volte	0,90(0,52 – 1,58)
			10 + volte	0,90 (0,61 – 1,30)

TABELLA 11 – (SEGUITO) (ASSOCIAZIONE TRA L'USO DI STRUMNTI DI ABBRONZATURA ARTIFICIALE CON TESSUTI INTERNI)

Riferimenti, stu- Localizzazione e Periodo	Tipo di tumore	Sistematizza- zione della esposizione	Categorie di esposizione	Rischio relativo
Smedby ed altri (2005), Danimarca e Svezia (1999-2002)	linfoma non Hodgkin	computer associato ad intervista telefonica	Utilizzo di solario / lampada solare	
			mai	1,0
			< 10 volte	1,0 (0,9 – 1,2)
			10 – 49 volte	0.9 (0.8 -1,0)
			50 volte o più	0,8 (0,7 – 1,0)
	linfoma di Hodgkin		mai	1,0
			< 10 volte	0,8 (0,6 – 1,0)
			10 – 49 volte	0,7 (0,5 – 0,9)
			50 volte o più	0.7 (0.5 – 0.9)
Boffetta ed altri (2008). Francia, Germa- Nia, Irlanda, Italia e Spagna (1998- 2004)	linfoma non Hodgkin	intervista somministrando questionario	Uso di lampada solare	
			mai	1,0
			1 – 24 volte	0,79 (0,59 – 1.04)
			25 volte o più	0,69 (0,51 – 0,93)
	linfoma di Hodgkin		mai	1,0
			1 – 24 volte	0,86 (0,53-1,39)
			25 volte o più	0,93 (0,57 – 1,50)
	mieloma multiplo		mai	1,0
			1 – 24 volte	0,76 (0,41 – 1,41)
			25 volte o più	1,10 (0,59 – 2,05)

TABELLA 11 –(SEGUITO) ASSOCIAZIONE TRA L'USO DI STRUMNTI DI ABBRONZATURA ARTIFICIALE CON TESSUTI INTERNI

Riferimenti, stu- Localizzazione e Periodo	Tipo di tumore	Sistematizza- zione della esposizione	Categorie di esposizione	Rischio relativo
Grandin ed altri (2008). Francia 2000 – 2004	linfoma non Hodgkin	questionari auto- somministrati ed interviste	uso estetico di radiazioni artificiali U.V.	
			no	1,0
			sì	1,1 (0,7 – 1,7)
			regolarmente	0,5 (0,2 – 1,3)
			occasionalmente	1,4 (0,8 – 2,3)
	linfoma di Hodgkin		no	1,0
			sì	1,6 (0,7 – 3,6)
			regolarmente	0,6 (0,1 – 3,3)
			occasionalmente	2,2 (0,9 – 5,5)
	sindrome lin- fo proliferativa		no	1,0
			sì	1,5 (0,7-3,5)
			regolarmente	0,9 (0,2 – 4,6)
			occasionalmente	1,9 (0,7 – 4,7)
	mieloma multiplo		no	1,0
			sì	1,2 (0,4 – 3,6)
			regolarmente	0,8 (0,1 – 7,5)
			occasionalmente	1,4 (0,4 – 4,9)

* In nove di questi studi c'è stato un potenziale fattore confondente con l'esposizione alla esposizione naturale solare controllata nell'analisi di anno, anni.

BIBLIOGRAFIA

1) IARC (2006 a): Iarc Workin Group Reports – Exposure to artificial UV radiation and skin cancer. Lyon, France: IARC

2) IARC (2007 b): The association o fuse of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A sistematic review. Int. J. Cancer, 120: 1116 – 1122.

3) Hirst N., Gordon L, Gies P., Green A.C. (2009): Estimation of avoidable skin cancers and cost- saving to government associated with regulation of the solarium industry in Australia. Health Policy, 89: 303 – 311.

4) Han J., Colditz G .A., Hunter D. I. (2006): Risk factors for skin cancers: a nested case – control study within the Nurses' Health Study. Int. J. Epidemiol., 35: 1514 – 1521.

5) Tucker M. A., Shields J.A., Hartge P. ed altri (1985): Sunlight exposure as a risk factor for intraocular malignant melanoma. N. Engl. Med., 313: 789- 792.

6) Seddon J.M., Gragoudas E.S., Glyn R.J. ed altri (1990): Host factors, U.V. 1274-1280.

7) Vajdic C.M., Kricker A., Giblin M. ed altri (2004): Artificial ultraviolet radiation and ocular melanoma in Australia. Int. J. Cancer, 112: 896 – 900.

8) Scmidt - Pokrzywniak A., Jockel K.H., Bornfeld N. ed altri (2009): Positive interaction between light iris color and ultraviolet radiation in relation to the risk of uveal melanoma: a case control study. Ophtalmology, 116: 340 – 348.

9) Smedby K.E., hjalgrim H., Melbye M. ed altri (2005): Ultraviolet radiation exposure and risk of malignant lymphomas. J. Natl. Cancer Inst., 97: 199-209.

10) Hartge P., Lim U., Freedman D.M. ed altri (2006): Ultraviolet radiation, dietary vitamin D, and risk of non- Hodgkin lymphoma (United States). Cancer Causes Control, 17: 1045 – 1052.

11) Knight J.A., Lesosky M., Barnett H. ed altri (2007): Vitamin D. and reduced risk of breast cancer: a population – based case- contro study. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 16: 422- 429.

12) Boffetta P., van der Hel O., Hricker A. ed altri (2008): Exposure to ultraviolet radiation and risk of malignant lymphoma and multiple myeloma- a multicentre European case-control study. Int. J. Epidemiol., 37: 1080 – 1094.

13) Grandin l., Orsi L., Troussard X. Ed altri (2008): U.V. radiation exposure, skin type and lymphoid malignancies results of a French case-control study. Cancer Causes Control, 19: 305 – 315.

14) Knight J.A., Lesosky M., Barnett H. ed altri (2007): vitamin D and reduced risk of breast cancer: a population-based case-control study. Cancer Epidemiol. Iomarkers Prev., 16: 422 – 429.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

OPERAZIONI DI SALDATURA

Sei separati studi caso- controllo (sette riportati) ed una meta- analisi hanno riportato dati sull'associazione tra l'attività di saldatura ed il rischio di melanoma oculare (Tabella 12). Tutti gli studi hanno riportato una odds ratio per il

melanoma oculare sopra l'unità in moltissime categorie di esposizione all'attività di saldatura. Seddon ed altri (1990) (1) hanno fornito dati su due collezioni di casi e controlli ed hanno ritrovato un aumentato rischio in uno solo di esse. Lutz ed altri (2005) (2) hanno trovato un aumentato rischio con una storia lavorativa di almeno 6 mesi nell'attività di saldatura oppure di lavorazioni di lastre di metallo ma non per lavorazioni di saldatura; l'eccesso di rischio osservato era limitato alla componente francese dello studio, che Guénel ed altri (2001) (3) avevano in precedenza riportato. Le più forti associazioni delle attività di saldatura con il melanoma oculare (sebbene basate su piccoli numeri) sono state riportate in quegli studi che avevano ristretto la definizione della esposizione " lavoro come saldatore, per esempio, non includendo le attività svolte in prossimità della saldatura (Tucker ed altri,, 1985; Siemiatycki, 1991; Guénel ed altri, 2001; Lutz ed altri, 2005) (2 - 3 - 4 – 5). Diversi studi hanno mostrato evidenza di relazioni dose – risposta (Holly ed altri, 1996; Guénel ed altri, 2001; Vajdic ed altri, 2004) (6 – 3 – 7) con la durata della attività lavorativa o dell'utilizzo della saldatura.

La meta – analisi (Shah ed altri, 2005) (8) ha stimato un meta rischio relativo di 2,05 (95% CI: 1,20 – 3,51) per l'attività di saldatura utilizzando un modello di effetto – random. [Il Gruppo di Lavoro della IARC della Monografia 100 D ha notato che questo studio ha compreso risultati da Ajani ed altri (1992) (9), che tralascia quelli di caso – controllo di Serie 1 di Seddon ed altri (1990) (1), e non ha incluso quelli di caso – controllo di Serie 2 di Seddon ed altri (1990) (1). Ed oltre tutto non ha incluso i risultati dello studio di Siemiatycki (1991) (4)].

TABELLA 12 STUDI CASO CONTROLLO SU ATTIVITA' DI SALDATURA E MELANOMA OCULARE

Riferimenti, studi, localizzazione e periodo	CASI	CONTROLLI	SISTEMATIZZAZIONE ESPOSIZIONE	CATEGORIE DI ESPOSIZIONE	RISCHIO RELATIVO	SISTEMATIZZAZIONE PER CONFONDENTI	CONSIDERAZONI
Tucker ed altri (1985), USA. 1974-1979	439 pazienti bianchi con melanoma intraoculare confermato istologicamente oppure da attendibili studi correlati ; frequenza dei partecipanti 89 %.	319 pazienti bianchi con distacco di retina non dovuto a tumore; caratterizzati per età, sesso, razza, data e diagnosi; frequenza dei partecipanti 85 %	intervista telefonica con dettaglia ta informazione circa l'anamnesi patologica familiare, attività lavorativa, agenti di esposizione ambientale, luce solare; notizie da esami oculistici ed anamnesi patologica desunta da ricordi, intervste con familiari per 17 % dei casi e per Il 14 % dei controlli, metà dei quali con interviste telefoniche con il consorte.	sempre lavoratori come saldatori sì no	1,0 10,9(2,1.56,5)	età, colore degli occhi e storia di cataratta	

TABELLA 12 (seguito) STUDI CASO CONTROLLO SU ATTIVITA' DI SALDATURA E MELANOMA OCULARE

Riferimenti, studi, localizzazione e periodo	CASI	CONTROLLI	SISTEMATIZZAZIONE ESPOSIZIONE	CATEGORIE DI ESPOSIZIONE	RISCHIO RELATIVO	SISTEMATIZZAZIONE PER CONFONDENTI	CONSIDERAZONI
Seddom ed altri (1990) Massachuttes, USA, 1984- 1987	pazienti bianchi con melanoma istologicamente e cliNicamente confermato della coroide, del corpo ciliare oppure entrambi o attraverso corrispondenza con gli oculisti, diagnosticati negli anni precedenti: range di età: 17-88 anni; più giovani con età media di 57 anni; frequenza dei partecipanti 89 %.	Serie I: selezionati da sistema random, caratterizzati 2.1 per sesso, età, città di residenza (frequenza di risposta 85 % Serie 2: frequenza partecipanti 97 %	interviste telefoniche, includenti fattori costituzionali oculari ed anamnesi patologiche ed esposizioni a fattori ambientali comprendenti esposizione a sorgenti naturali o artificiali di UV.	Studi caso controllo di Serie I esposizione ad arco voltaico no sì Studi caso - controllo Serie 2 esposizone ad arco voltaico no Sì	 1,0 1,3 (0,5-3,1) 1,0 0,9(0,6-1,5)	età, colori occhi. pelle, verruche vecchie, uso di lampade solari, protezione occhi nel lavoro all'aperto, luce fluorescente, residenza nelle regioni del sud, piccola o intensa esposizione	Serie I: popolazione basata su 197 casi e 385 controlli Serie 2: 387 casi e 800 controlli. 140 casi erano inclusi in entrambe le serie. I risultati dei casi di Serie 1 sono stati riportati da Ajani ed altri(1992), utilizzando gli stessi numeri ma con più poche covarianti del modello di regressione

TABELLA 12 (seguito) STUDI CASO CONTROLLO SU ATTIVITA' DI SALDATURA E MELANOMA OCULARE

Riferimenti, studi, localizzazione e periodo	CASI	CONTROLLI	SISTEMATIZZAZIONE ESPOSIZIONE	CATEGORIE DI ESPOSIZIONE	RISCHIO RELATIVO	SISTEMATIZZAZIONE PER CONFONDENTI	CONSIDERAZONI
Siemiatycki (1991), Montreal Canada, 1979-1985	33 casi maschi con melanoma uveale, di 33-70 anni, istologicamente con fermati, frequanza di risposta , 69,6 %	533 controlli di popolazione; frequenza partecipanti, 72 %	interviste personali e raccolta dettagliata della storia lavorativa	Esposizione lavorativa a fumi di arco voltaico no sì	 1,0 8,3(2,5- 27,1)	età, ingresso in famiglia, etnicità, tipo responsivo, caratterizzati per fumo di sigarette e consumo di alcool	4 casi di soggetti esposti
Ajani ed altri (1992) USA, 1984-1987	197 pazienti bianchi con melanoma uveale, istologicamente confermato, diagnosticati durante gli anni precdenti, residenti di 6 Stati del New England, età Media 59,2 anni, range 18-88 anni, percentuale di partecipazione 92 %	385 controlli selezionati in modo random, accoppiati 2:1 per età (+ / - 8 anni), tramite telefono; media età 58,3 anni, range 19-88 anni; percentuale di risposta 85 %	interviste telefoniche con storia lavorativa ed esposizioni correlate al lavoro durante 15 anni prima della intervista	esposizione ad arco voltaico no si	 1,0 9,99 (0,48 - 2,05)	età.,colore pelle antenati, nei, uso di lampada solare livello di reddito	la medesima popolazione come nello studio do Seddom ed altri (1990) nel caso di serie 1 utilizzando lo stesso numero con più covarianti del modello di regressione logistica

TABELLA 12 (seguito) STUDI CASO CONTROLLO SU ATTIVITA' DI SALDATURA E MELANOMA OCULARE

Riferimenti, studi, localizzazione e periodo	CASI	CONTROLLI	SISTEMATIZZAZIONE ESPOSIZIONE	CATEGORIE DI ESPOSIZIONE	RISCHIO RELATIVO	SISTEMATIZZAZIONE PER CONFONDENTI	CONSIDERAZONI
Holly ed altri (1996), USA, 1978 – 1987	221 pazienti maschi bianchi con melanoma uveale istologicamente confer. mato, età 20-74 anni, residenti in 11 Stati; percentuale di partecipazione 93 %	447 controlli selezionati secondo metodo random, accoppiati 2.1 da età (gruppi di età di 5 anni) e per zona di residenza; percentuale di partecipazione, 77 %	questionari sonmministrati da intervistatori con caratteristiche demografiche e fenotipiche, storia lavorativa, esposizione ad agenti chimici	saldatura no sì anni dall'inizio della occupazione e la diagnosi o la intervista < o = 10 11 – 29 > o = 30	 1,0 2,2(1,3-3,5) 1,2(0,2-6,6) 1,5(0,7-3,0) 2,1(1,1- 4,0)	età, numero di grandi nei, colore degli occhi, abbronzatura oppure scottature a 30 minuti di esposizione al sole in estate a mezzogiorno	saldatura per sonale o da esposizione ad altri per posizione in prossimità per > 3 ore a settimana per > di 6 mesi.
Guénel ed altri (2001), Francia, 1995-1996)	50 casi (29 uomini e 21 donne) identificati dai locali dipartimenti di patologia chirurgica, e da due centri di oncologia in Francia, di melano-	479(321 uomiini e 158 donne) di controlli, selezionati dai ruoli elettorali, caratterizzati da età (con intervalli di 5 anni) sesso ed area di	interviste personali; oppure, occasionalmente, telefoniche	con lavoro per sei mesi o più come saldatori o alle lamine di metalli no sì durata di lavoro alla	 1,0 7,3 (2,6- 20,1)	età	i dati sono anche inclusi nel l'analisi di Lutsz ed altri(2005); i risultati mostrati qui solo per gli uomini; solo una donna

ma oculare confer-	studio; perrcen-		saldatura			in questo studio
mati da referti isto-	tuale di partecipazione, 76 %.		meno di 20 anni	5.7(1,6-19,8)		ha lavorato alla
patologici ed oculisti-			20 anni o più	11.5(2,4- 55,5)		saldatura ed è
ci. Percentuale di partecip. 100%						un caso

TABELLA 12 (seguito) STUDI CASO CONTROLLO SU ATTIVITA' DI SALDATURA E MELANOMA OCULARE

Riferimenti, studi, localizzazione e periodo	CASI	CONTROLLI	SISTEMATIZZAZIONE ESPOSIZIONE	CATEGORIE DI ESPOSIZIONE	RISCHIO RELATIVO	SISTEMATIZZAZIONE PER CONFONDENTI	CONSIDERAZONI
Vajdic ed altri	246 Australia-	893 controlli	questionari auto-	saldatura patrti-		età, sesso,	
(2004), Austra-	ni bianchi, resi-	accoppiati 3:1	somministrati, e	colare		luogo di na-	
Lia, 1996 – 1998	denti, di età fra	per età, sesso,	interviste telefo-	mai	1,0	scita, colore de-	
	i 18 ed i 79 anni,	residenza, se-	niche riguardati	sempre	1,2(0,8- 1,7)	gli occhi, capa-	
	con diagnosi isto-	lezionati dalle	l'esposizione al	durata di uso		cità di abbronzar-	
	patologica o clini-	liste elettora-	sole, uso di pro-	0,1 – 4 ore	0,8(0,4 – 1,4)	si, di tenere gli oc-	
	ca di melanoma	li; percentuale	tettori solari ed	4,1 -22 ore	1,2(0.7-2,2)	chi socchiusi come	
	originato nella co-	di partecipazione	esposizione	> 22 ore	1,7 (1,0- 2,7)	un bambino ed espo-	
	roide, nel corpo ci-	47 %.	quantitativa al-	ore di lavoro per		sizione totale perso-	
	liare; percentuale		la saldatura, e-	tutta la vita		nale al sole a 10, 20, 30	
	di partecipazione		equipaggiamento	0,1 - 52,0	1,1 (0,6-1,9)	e 40 anni di età	
	87 % tra i soggetti		e lampade solari	52,1 – 858,0	1,4 (0,8- 2,3)		
	eleggibili allo stu-			> 858	1,1 (0,6-1,9)		

	dio			età del primo uso			
				> 20 anni	1,2 (0,8-1,9)		
				< o = 20 anni	1,2 (0,7 – 1,9)		
Lutz ed altri (2005), Danimarca, Lettonia, Francia, Germania, Italia, Portogallo, Spa-	292 casi incidenti di melanoma uveale identificati dai Dipartimenti di oculistica, dai registri di degen-	2062 controlli di popolazione selezionati dai registri del ruolo elettorale oppure delle professio-	questionari di persona oppure interviste telefoniche	chi ha lavorato per sei mesi o più come saldatore oppure ai laminati di metallo			dati riportati in Francia nell'analisi di Guénel ed altri (2001). Risultati mo-
				no	1,0		

TABELLA 12 (seguito) STUDI CASO CONTROLLO SU ATTIVITA' DI SALDATURA E MELANOMA OCULARE

Riferimenti, studi, localizzazione e periodo	CASI	CONTROLLI	SISTEMATIZZAZIONE ESPOSIZIONE	CATEGORIE DI ESPOSIZIONE	RISCHIO RELATIVO	SISTEMATIZZAZIONE PER CONFONDENTI	CONSIDERAZONI
Lutz ed altri (seguito)							
gna e Regno Unito	za ospedaliera per tumori, di età 35 – 69 anni; percentuale di partecipazione 91 %.	ni, raggruppati per regione, sesso e gruppi di 5 anni di età; percentuale di partecipazione 61 %; 1094 controlli di can-		sì	2,2(1,2- 4,0)		strati qui solo per gli uomini; solo una donna in questo studio ha lavorato come
				lavoro con saldatura			
				no	1,0		
				sì	0,9 (0.6-1,5)		

cro selezionati in modo randomizzato da pazienti con cancro al colon; percentuale di partecipazione 86%	**saldatrice ed è un caso**

BIBLIOGRAFIA

1) Seddon J.M., Gragoudas E.S., Glynn R.J. ed altri (1990): Host factors, UV radiation and risks of uveal melanoma. A case control study. Arch. Ophtalmol. 108: 1274-1280.

2) Lutz J.M., Cree I., Sabroe S. ed altri (2005): Occupational risk for uveal melanoma results from a case control study in nine European countries. Cancer Causes Control, 16: 437 – 447.

3) Guénel P., Laforest L., Cyr D. ed altri (2001): Occupational risk factors, ultraviolet radiation, and ocular melanoma: a case – control study in France. Cancer Causes Control, 12: 451 – 459.

4) Tucker M.A., Shields J.A., Hartge P. ed altri (1985): Sunlight exposure as risk factor for intraocular malignant melanoma. N. England J. Med. 313: 789 – 792.

5) Siemiatcki J. (1991): Risk factors for cancer in workplace. Boca Raton, FL: CRC Press.

6) Holly E.A., Aston D.A., Ahan D.K., Smith A.H. (1996): Intraocular melanoma linked to occupations and chemical exposures. Epidemiology, 7: 55 -61.

7) Vajdic C.M., Kricker A., Giblin M. ed altri (2001): Eye color and cutaneous nevi predict risk of ocular melanoma in Australia. Int. J. Cancer, 92: 906 – 912.

8) Shah C.P., Weis E., Lajous M. ed altri (2005): Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma: a meta-analysis. Ophtalmology, 112: 1599-1607.

9) Ajani U.S., Seddom J.M., Hsieh C.C. ed altri (1992): Occupation and risk of uveal melanoma. An exploratory study. Cancer. 70: 2891 – 2900.

****

UVA, UVB e UVC

L'epidemiologia possiede una piccola capacità di distinguere tra gli effetti cancerogeni degli UVA, UVB ed UVC. L'UVC non è presente nella normale radiazione solare sulla superficie della Terra e per questo motivo non è rilevante; in quasi tutte le circostanze gli umani sono esposti simultaneamente ad UVB ed UVA e le esposizioni ad UVB ed UVA variano più o meno in parallelo. Alcune metodiche di epidemiologia sono state utilizzate con la finalità di distinguere gli effetti di UVA ed UVB sul rischio di cancro della pelle. Il punto di maggiore interesse è stato accertare se la radiazione solare UVA contribuisce ad un aumentato rischio del melanoma cutaneo, per cui esiste qualche conflitto sull'evidenza negli studi sperimentali. Questi comprendono studi sulla esposizione ad UVA per il caso dell'abbronzatura artificiale, sull'effetto delle protezioni dal sole sul rischio di melanoma e sulla fototerapia senza associata esposizione a PUVA (foto chemioterapia: psoralene - UVA).

PUVA è la combinazione di psoralene con radiazione UVA, ed è utilizzata nel tratta – mento della psoriasi. Il trattamento PUVA è stato in precedenza rivisitato da due

Gruppi di Lavoro della IARC ed è stato stabilito che c'è sufficiente evidenza che la terapia PUVA è carcinogena per gli umani (Gruppo 1 IARC), causando carcinoma a cellule squamose (IARC 1986, 2012) (1 – 2). D'altra parte, queste premesse hanno fatto cadere nel disuso la terapia PUVA anche per la vitiligine.

Sorge l'obbligo qui di ricordare in un modo più preciso l'uso delle UV in medicina. In medicina le sorgenti UV trovano Larga applicazione nella diagnosi e terapia dermatologica, principalmente dell'eczema e della psoriasi. Per questo scopo vengono generalmente utilizzate sorgenti a mercurio o alogenuri metallici a media o alta pressione oppure sorgenti fluorescenti che emettono radiazione prevalentemen te nella banda UVB.

Appare interessante riportare di seguito una rassegna bibliografica desunta da " Il rischio da esposizione alla radiazione ultravioletta naturale ed artificiale " di M. Matzeu (Rapporti ISTISAN 98 /22 – ISSN 1123 – 3117).

Nella terapia della psoriasi o della vitiligine viene estensivamente utilizzata da vari decenni la radiazione UVA, in genere emessa da lampade fluorescenti con fosfori a fosfato di calcio, in concomitanza con psoraleni (terapia PUVA) (Parrish J.A. ed altri, 1974) (3) che, somministrati localmente, o per via orale o sistemica, sensibilizzano l'effetto della radiazione mediante complessi meccanismi d'azione molecolari e cellulari (Farr P.M. ed altri, 1994) (4). Da uno studio tendente a definire lo spettro d'azione della radiazione per questa terapia (De Berker D.A., 1997) (5) risulta che nella banda UVA l'efficacia decresce esponenzialmente con la lunghezza d'onda; una non recente ricerca (Henseler T. ed altri, 1981)(6) suggerisce che l'impiego di radiazione UVB in concomitanza con psraleni, a parità di dose eritemale, ha la stessa efficacia della terapia PWA convenzionale.
Nonostante gli innegabili successi della fototerapia dermatologica, è ancora oggi molto discusso il rischio di carcinogenicità legato, nella terapia PUVA, ai lunghi periodi di trattamento con un gran numero di dosi ripetute e una considerevole dose cumulativa (fino a 250 Jkm2 per ciclo). Una correlazione positiva su larga scala con l'insorgenza di SCC è stata suggerita in Svezia (Lindelhof B. ed altri, 1991) (7) e un aumento significativo di incidenza di NMSC risulta in pazienti trattati con PUVA in Gran Bretagna, con più di 100 esposizioni e una dose complessiva maggiore di 250

J/cm2 (Mc Kenna K.E. ed altri, 1996) (8). Da altre analisi risulta che la terapia PUVA può aumentare il rischio di SCC (Stern R.S. ed altri, 1994)(9), ma non di BCC (Majer H. ed altri, 1996) (10). Attraverso uno studio sulle mutazioni indotte nel gene p53 (soppressore di tumore) in cellule di SCC, si conclude che sia la terapia PUVA che la radiazione UVB impiegata in tempia dermatologica possono giocare un ruolo nello sviluppo di tumori della pelle (Nataraj A. J. ed altri, 1997) (11).

Recentemente è stato affermato che la terapia PUVA può aumentare anche i1 rischio di melanoma (Stern R.S. ed altri, 1997) (12) in uno studio in cui i pazienti vengono sorvegliati nei 15 anni successivi al primo trattamento, tuttavia è stato suggerito che il risultato possa esse re viziato da una statistica poco accurata e dalla presenza di fattori di confondimento (Wolf K., 1997) (13).

Sorgenti di radiazione UV vengono utilizzate d'rettamente nella cavità orale in alcune procedure odontoiatriche per la cura e la prevenzione della carie, per la ricostruzione di denti fratturati, per rivelare la formazione di placche, come sorgente di illuminazione nella fotografia intraorale. Queste procedure implicano l'esposizione, spesso ripetuta, dei tessuti orali e facciali; alcune valutazioni della esposizione alla quale sono soggetti sia pazienti che operatori e i possibili effetti sui tessuti esposti hanno posto l'accento sui rischi potenziali derivanti da questo impiego largamente diffuso (Moseley H. ed altri, 1986; Eriksen P. ed altri, 1987; Chadwick ed altri, 1994) (14 – 15 – 16).

Nella fototerapia della iperbilirubinemia neonatale vengono impiegate lampade fluorescenti che emettono principalmente luce bianca. L'effetto indotto nella terapia consiste nella fotossidazione della bilirubina con la formazione di composti solubili in acqua che vengono poi eliminati attraverso il fegato e i reni (Sisson T.R.C. ed altri, 1992) (17). Generalmente per la terapia viene impiegata luce blu, con lunghezza d'onda intorno a 450 nm, ma le sorgenti utilizzate possono emettere anche radiazione UVA, la cui intensità può variare entro ampi limiti. Sebbene il metodo sia considerato efficace e sicuro (Tan K.L., 1996) (18). E' stata sottolineata l'importanza del controllo della dose e delle caratteristiche spettrali della sorgente sia in relazione all'efficacia che ai possibili rischi (Piltinsrud H.V. ed altri, 1976; Speck W.T. ed altri, 1979; Sisson T.R., 1982; Modi N. ed altri, 1983; Gies H.P. ed altri, 1990; Siegfried E.C. ed altri, 1992) (19 – 20 – 21 – 22 – 23 - 24). A tal proposito, anche l'impiego di luce verde è stato suggerito in alternativa alla luce blu (Vecchi C. ed altri, 1986; Ennever J.F. ed altri, 1990)(25 - 26).

Nella ricerca, la radiazione UV è utilizzata negli studi di fotochimica e fotobiologia, come agente sterilizzante e come mezzo per la caratterizzazione dei campioni mediante varie tecniche (spettrofotometria, visualizzazione di sostanze fluorescenti, ecc.); per questi scopi viene impiegata una larghissima varietà di sorgenti UV, spesso ad alto rischio se non sono previsti adeguati mezzi di protezione.

Anche a livello industriale l'applicazione della radiazione UV è presente in numerosi

processi. Oltre che a scopo sterilizzante, sorgenti UV, generalmente ad alta potenza. vengono impiegate nella sintesi chimica, per la fotopolimerizzazione di inchiostri e di sostanze protettive di rivestimento (in particolare nella industria elettronica), nelle procedure di controllo di stabilità alla luce di varie sostanze, nell'analisi di minerali, ecc.

Come sottoprodotto non utile ai processo, la radiazione W 6 presente nella lavora zione del vetro, nella fusione dei metalli e in generale in tutti quei processi in cui vengono impiegati materiali incandescenti. In particolare nelle operazioni di saldatura, come già accennato, si presentano i più rilevanti problemi di protezione, anche in rapporto all'elevato numero di individui coinvolti a livello professionale. Le esposizioni alle quali gli operatori possono essere soggetti oscillano in un ampio intervallo, a seconda del tipo di processo e della corrente di lavoro: i corrispondenti tempi massimi di esposizione per occhi e pelle non acclimatata, secondo i limiti IRPA (International Radiaction Protection Association Inernational Non – Ionizing Committee, 1991) (27) possono essere anche di pochi secondi nell'arco delle 8 ore lavorative giornaliere (Mariutti G. ed altri, 1988)(28); ciò richiede rigorose misure di protezione, non solo dell'operatore addetto alla saldatura, ma anche dei lavoratori circostanti, possibilmente esposti a radiazione riflessa o diffusa. E' da notare che nei processi di saldatura ad arco ven gono emessi anche elevati livelli di radiazione visibile che rappresentano un fattore di rischio per la retina (Brittain G.P. ed altri, 1988) (29).

Un uso commerciale della radiazione UV si basa sulla sua capacità di indurre la fluorescenza in varie sostanze; viene impiegata per la individuazione di contaminanti negli alimenti, per l'autenticazione di banconote (in cui sono presenti piccole quan tità di sostanze fluorescenti) e in generale nell'ambiente dello spettacolo dove vengono create atmosfere suggestive eccitando la fluorescenza nei tessuti e nella pelle (Svenoe T. ed altri, 1995)(30). Per tutti questi scopi vengono generalmente impiegate sorgenti UVA fluore scenti. L'uso elettivo della radiazione UV in cosmesi ha avuto un'ampia diffusione negli ultimi decenni, soprattutto nei paesi a bassa insolazione. Per l'abbronzatura vengono impiegate apparecchiature di diverso tipo che vanno dall'insieme di nume rose sorgenti disposte in modo da produrne un'abbronzatura integrale, fino a semplici lampade per uso domestico.

Le sorgenti impiegate per questo scopo sono essenzialmente di due tipi: 1) lampade fluorescenti a bassa pressione (UVA o UVB) e 2) lampade a scarica di elevata intensità (UVA o UVB). In ambedue i casi un adeguato sistema di filtraggio e10 la presenza di fosfori diversi nelle sorgenti fluorescenti fa in modo che l'emissione sia situata quasi integralmente nella banda UVA (e in questo caso le lampade prendono la denominazione "UVA") oppure presenti una frazione elevata di UVB (denominazione “ UVB “).

In passato erano diffuse sorgenti a vapori di mercurio a media e bassa pressione che emettono anche livelli non trascurabili di UVC (Svenoe T. ed altri, 1995 (30), ma attualmente non esistono più sul mercato. Nonostante che questa suddivisione schematica possa sembrare riduttiva, esiste una larghissima variabilità nella emissione spettrale delle sorgenti, riguardo sia all'intensità, sia alla frazione di UVB che può oscillare da meno dello 0.1 % fino al 40% nelle lampade a vapori di mercurio (Spencer J.M. ed altri, 1995; Gies H.P. ed altri, 1986; Diffey B.L. ed altri, 1986; Wright A.L. ed altri, 1996) (31 – 31 a – 32 – 33). L'esposizione efficace alla quale gli utenti sono sottoposti dipende, oltre che dalle caratteristiche spettrali delle sorgenti, da molti altri parametri quali la struttura geometrica dell'apparato e la distanza soggetto-lampade, le caratteristiche di emissione dei rivestimenti acrilici dei lettini, le condizioni di integrità e di igiene dei lettini stessi e infine l'età delle sorgenti (Wright A.L. ed altri, 1996 (33).

L'invecchiamento influenza in modo sensibile non solo l'intensità totale, ma anche la distribuzione spettrale delle lampade; è necessario un costante monitoraggio poiché la loro sostituzione può determinare un livello inaspettato di emissione (31). Da uno studio effettuato in Olanda (Bruggers J.H.A. ed altri, 1987) (34) risulta che l'esposizione media, pesata secondo la curva eritemale, è di circa 0,5 MED per sessione nell'impiego di lampade UVA (circa 150 Jlm'), corrispondente a circa 24 MED l'anno, considerata la frequenza media di utilizzo. La dose eritemale per sessione sale a circa 2 MED nell'impiego di lampade ad arco a mercurio.

Le lampade UVB (fluorescenti o a scarica) sono oggi quasi completamente sostituite dalle lampade UVA, a causa della generale convinzione che la radiazione UVA sia più "sicura" di quella UVB. Questa ipotesi deriva dal fatto che, sebbene lo spettro eritemale standard (CIE) sia molto simile allo spettro d'azione per l'abbronzatura, una piccola divergenza nell'UVA indica un'intervallo in cui è possibile abbronzarsi senza scottarsi (32); queste considerazioni vengono estrapolate anche riguardo al rischio di tumori della pelle, il cui spettro d'azione può essere assimilato allo spettro eritemale (Bech – Thomsen N. ed altri, 1993) (35) . Considerata la diversa efficacia eritemale delle bande UVA e UVB, un corretto rapporto tra i tempi di esposizione dovrebbe essere sufficiente a evitare le scottature. Tuttavia I'esposizione prolungata e ripetuta alla radiazione UVA, può provocare nella pelle, effetti aggiuntivi rispetto alla radiazione quali la fragilità, lesioni melanocitiche e eruzioni polimorfiche; anche l'invecchiamento precoce della pelle è promosso in modo particolare dalla banda UVA che penetra nel derma in misura molto maggiore della banda UVB. Inoltre la sensibilizzazione provocata da farmaci, cosmetici o altre sostanze chimiche avviene essenzialmente nella banda UVA; effettii devastanti sono stati sperimentati a causa dell'uso scorretto di psoraleni per amplificare l'effetto abbronzante (Nettelblad H. ed altri, 1996) (36).

L''abbronzatura artificiale ottenuta con lampade IJVA è spesso considerata protet tiva nei confronti di ulteriori esposizioni. Tuttavia l'abbronzatura immediata e labi le. dovuta alla ridistribuzione spaziale della melanina presente nella pelle, che è caratteristica della radiazione UVA (Pathak M.A. ed altri, 1982) (37), non può dare protezione a medio o a lun go termine, in quanto scompare in poche ore. Per questa funzione risulta più efficace la banda UVB che provoca un'abbronzatura ritardata e persistente me diante la produzione e il trasferimento di melanosomi. Tuttavia, in nessun caso l'abbronzatura (ottenuta mediante UVA o UVR) conferisce protezione contro il danno al DNA (Gange R.W. ed altri, 1985)(38). Complessivamente si può affermare che le sorgenti W A non sono molto efficaci nel produrre l'abbronzatura. La ' soddisfazione in generale manifestata dagli utenti delle lampade artificiali può esserc giustificata dal fatto che solo chi possiede un tipo di pelle che si abbronza facilmente insiste in questa pratica (Spencer J.M. ed altri, 1995 (30).

Per tutte le ragioni suesposte, è stato suggerito che, dal punto di vista del rischio di cancerogenicità, potrebbe essere considerata più sicura una sorgente con spettro simile a quello solare (Diffey B.L. ed altri, 1991) (32), con una frazione di UVB pari a circa il 5% dell'intero intervallo UV.

E' inoltre da considerare che l'esposizione dell'occhio non protetto alle lampade UVA può essere superiore anche per alcuni ordini di grandezza a quella media dovuta alla radiazione solare e ciò può, a lungo termine, aumentare il rischio di cataratta e, per gli afachici, di danno alla retina (Spencer J.M. ed altri, 1995) (33). La protezione degli occhi dovrebbe quindi essere di fondamentale importanza, anche per prevenire danni acuti alla cornea (fotocheratiti) che, in alcuni tipi di lampade, possono insorgere per tempi di esposizione dell'ordine di alcuni minuti (Diffey B.L. ed altri, 1991) (32).

IJna delle applicazioni di maggiore importanza pratica e commerciale della radia zione UV è l'eccitazione della fluorescenza nello spettro visibile in lampade usate per I'illuminazione. Un rischio potenziale proveniente da queste lampade è rappre sentato dalla frattura dell'involucro esterno, trasparente alla radiazione visibile di fluorescenza, ma opaca alla radiazione UV che eccita la fluorescenza (emes sa dalla sorgente primaria a vapori di mercurio); come conseguenza si avrebbe emissione diretta di radiazione UV.

Spesso la stessa luce fluorescente presenta una piccola frazione di UVA e di UVB (Diffey B.L. ed altri; Cole C. ed altri, 1985; Mc Kinley A.F. ed altri, 1987; Muel B. ed altri, 1987 (32 – 40- 41 – 42)..

Da misure dell'emissione spettrale di lampade fluorescenti impiegate per l'illuminazione in Gran Bretagna risulta che, nell'arco delle ore lavorative di un anno, il contributo alla dose eritemale risulta pari a circa 5 MED all'anno; confrontando questo valore con l'esposizione media della popolazione dovuta a hitte le altre sorgenti UV, naturale o artificiali, è stato valutato che il contributo aggiuntivo al rischio

di effetti acuti risulta trascurabile, mentre il rischio di tumori cutanei non melanoma aumenta di circa il 20% e quello di melanoma di circa il 10% (35). Adeguati schermi diffusori in plastica dovrebbero ridurre in modo sostanziale l'esposizione efficace eritemale. Analoghe misure effettuate negli Stati Uniti riportano un'esposizione annuale fino a 30 MED per lampade non dotate di schermi (34). Studi epidemiologici non hanno tuttavia rivelato, nel complesso, un'associazione positiva tra il melanoma e l'impiego di lampade fluorescenti per l'illuminazione (IARC, 1992) (37).
Per questo scopo vengono oggi comunemente adoperate anche le lampade alogene (tungsteno-alogeno) che emettono una luce bianca molto brillante. Il loro spettro di emissione contiene una componente UV che si estende fino alla banda UVC (35). 1 possibili rischi derivanti dall'esposizione a queste lampade sono stati analizzati in diversi studi. In particolare i possibili effetti fototossici sono stati studiati mediante la capacita di indurre dimeri di pirimidine e mutazioni nel DNA (Bloom E. ed altri, 1996; De Flora S. ed altri, 1990) (38 – 39), la trasformazione neoplastica di fibroblasti umani (West R.W. ed altri , 1995; Cesarini J.P.) (40), l'induzione di eritema nella pelle umana (Cesarini J.P. ed altri, 1997) (41), e di tumori in topi nudi (D'Agostini F. ed altri, 1994) (42). I risultati di queste analisi hanno posto l'accento sulla necessità di schermare le sorgenti per prevenire l'esposizione non necessaria a radiazione UV potenzialmente carcinogenica (De Flora S. ed altri, 1997)(43): anche i pericoli di un'esposizione diretta degli occhi, che porta ad elevato rischio di danni acuti (Daxecker F. ed altri, 1992) (44) dovrebbero essere evitati mediante l'uso di filtri.

BIBLIOGRAFIA

1) IARC (1986): Some naturally occurring and syntetic food components, fourocu-marins and ultraviolet radiation. Iarc Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem Hum., 40: 1-415.
2) IARC (2012): Pharmaceuticals. IARC Monogr. Eval. Carcinogen. Risk Chem. Hum. 100 A: 1 -437.
3) Parrish J.A., Fitzpatrick T.B., Tenembaum L., Pathak M.A.: Phtochemiotherapy of psoriasis with oral methoxalen and longwave ultraviolet light. N. Engl. Med. (1974, 291 (23): 1207 – 1211.
4) Farr P.M., Diffey B.L., Higgins E.M., Mattehews J.N.: The action spectrum between 320 and 400 nm for cleareance of psoriasis by psoralen photochemiotherapy. Br. J. Dermatol. 1991, 124 (5): 443 – 448.
5) De Berker D.A., Sakuntabhai A., Diffey B.L.. ed altri: Comparison of psoralen – UVB and psoralen UV—A photochemioterapèy in the treatment of psoriasis. J. Acad. Dermatol. 1997, 36 (4): 577 – 581.

6) Henseler T., Wolff F., Honigsmann H., Cristophers E.: Oral 8-methoxypsoralen photochemioterapy of psoriasis. The European PUVA Study: a copperative study among 18 European centres. Lancet 1981, Apr 18, I (8225): 833 – 857.
7) Lindelhof B., Sigurgeirsson OB., Tegner E. ed altri: PUVA and cancer: a large scale epidemiological analysis. Lancet, 1991, jul 13, 338 (8759): 91 – 93.
8) Mc Kenna K.E., Patterson C.C., Handley J. ed altri: Cutaneous neoplasia following PUVA therapy for psoriasis. Br. J. Dermatol. 1996, 134 (4): 639 – 642.
9) Stern R.S., Laird N.: The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis: photo-chemiotherapy follow – up study. Cancer 1994, 73 (11): 2759 – 2764.
10) Maier H.C., Schemper M., Ortel B. ed altri: Skin tumors in photocheiotherapy for psoriasis: a single center follow- up study of 496 patients. Dermatology 1996, 193 (3): 185 – 191.
11) Nataraj A.J., Wolf P., Cerroni L. ed altri: p53 Mutation in squamous cell carcinomas from psoriasis patients treated with psoralen + UVA radiation (PUVA). J. Invest. Dermatol. 1997, 109 (2): 238 – 243.
12) Stern R.S., Nichols K.T., Vakeva L.H.: Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA follow – up study. N. Engl. J. Med. 1997, 336 (15): 1041 – 1045.
13) Wolff K.: Should PUVA be abandoned ? N. Engl. J. Med. 1997, 336 (15): 1990-1991.
14) Moseley H., Strang R., Stephen K.W.: An assessment of visible- light plymerizing sources. J. Oral. Rhabil. 1986, 13 (3): 215 – 224.
15) Eriksen P., Moscato P.M., Franks J.K., Sliney J.K.: Optical hazard evaluation of dental curing lights. Community Dent. J. 1987, 15 (4): 197 - 201.
16) Chadwick R.G., Traynor N., Moseley H., Gibbs N.: Blue light curing units – a derma- tological hazard ? Br. Dent. J. 1994, 176 (1): 17-21.
17) Sisson T.R.C., Vogl T.P.: Phototerapy of hyperbilirubinemia. In The science of photomedicine. J.D. Regan, J.A. Parrish (Eds.) New York: Plenum Press, 1992 p. 477-509.
18) Tan K.L.: Phototerapy for neonatal jaudice. Acta Pediatr., 1996, 85 (3) 277-279.
19) Piltinsgrud H.V., Odland L.T., Fong C.W.: An evaluatioj of fluorescent light sources for use in phototerapy of neonatal iaundice. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 1976 . 38 (7): 437 – 444.
20) Speck V.T., Rosencranz H.S.: Phototerapy for neonatal hyperbilirubinemia – a po-tential environment health hazard to newborn infant: a review. Environ. Mutagen. 1979, 1 (4): 321- 336.
21) Modi N., Keay A.J.: Phototerapy for neonatal hypirlubinemia: the importance of dose. Arch. Dis. Child. 1983, 58 (6): 406 – 409.
22) Gies H.P., Roy C.R.: Bilirubin phototerapy and potential UVR hazrds. Health Phys., 1990, 58 (3): 313-320.

23) Siegfried E.C., Stone M.S., Madison K.C.: Ultraviolet light burn: a cutaneous complication of visible light phototerapy of neonatal jaundice. Pediatric Dermatol. (1992), 9 (3): 278 – 282.
24) Vecchi C., Donzelli G.P., Sbrana G., Pratesi R.: Phototerapy for neonatal jaundice: clinical equivalence of fluorescent green and " special " blue lamps. J. Pediatr. 1986, 108 (3): 452 – 456.
25) Ennever J.F.: Blue light, green light, white light, more light: treatment of neonatal jaundice. Clin. Perinatol. 1990, 17 (2): 367 – 481.
26) International Radiation Protection Association/ International Non Ionizing Rsadiation Committee: Guidelines on limits of exposure to ultraviolet radiation of wavelenghts between 180 and 400 nm (incoherent radiazion). In IRPA giudelines against non-ionizing radiation. A.S. Duchene J.R.A., Lakey M.H. Repacholi (Eds). New York: Mc Graw-Hill, 1991. p. 42 – 48.
27) Mariutti G., Matzeu M.: Measurement of ultraviolet radiation emitted from weilding arcs. Health Phys., 1988, 54 (5): 529-532.
28) Brittain G.P.: Retinal burns caused by exposure to MIG- Weilding arcs: report of two cases. Br. J. Ophtalmol., 1988, 72 (8): 467 – 481.
29) Svenoe T., Falk E.S., Henrisken K.: Irradiances and health risks associated with tue use of UV lamps and sunbeds. Riv. Eur. Sci. Med. Farmacol.
30) Spencer J.M., Amonette R.A.: Indoor tanning: risks, benefits and future trends. J. Am. Acad. Dermatol. 1995, 33 (2): 288 – 298.
31) Gies H.P., Roy C.R., Elliot G.: Artificial suntanning: spectral irradiance and hazard evaluation of ultraviolet sources. Health Phys. 1986, 50 (6): 691 - 703.
32) Diffey B.L.., Farr P.M.: Tanning with UVB or UVA: an appraisal of risks. J. Photochem. Photobiol. B. Biol. 1991, 8 (2): 219 – 223.
33) Wright A.L., Hart G.C., Kernohan E., Twentyman G.: Survey of the variation in ultraviolet outputs from ultraviolet A sumbeds in Bradford. Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 1996, 12 (1): 12- 16.
34) Bruggers J.H.A., De Jong W.E., Bosnjakovic B.F.M., Passchier W.F.: Use of artificial tanning equipment in the Netherlands. In: Human exposure ultraviolet radiation: risks and regulations. W.F. Passchier, B.F.M. Bosnjakovic (Eds). Amsterdam: Excerpta Medica, 1987. p 235 – 239.
35) Bech- Thomsen N., Wulf H.C.: Carcinogenic potential of fluorescent tanning sources can be estimated using the CIE erythema action spectrum. Int. J. Radiat. Biol. 1993, 64 (4): 445 – 450.
36) Nettelblad H., Vahlquist C., Krysander L., Sjoberg F.: Psoralens used for cosmetic sun tanning: an unsual cause of extensive burn injuri (1996) Burns 22 (8): 633 – 635.
37) Pathak M.A.: Melanin formation in humans skin induced by long wave ultraviolet and visible light. Nature, 1982, 193: 148.

38) Gange R.W., Blackett A. D., Matzinger E.A. ed altri: Comparative protection efficiency of UVA and UVB – induced tans against erytema and formation of endonuclese – sensitive sites in DNA by UVB in human skin. J. Invest. Dermatol. 1985, 85 (4): 362 – 364.
39) Daxecker F., Blumthaler M., Ambach F.: Keratitis solaris and sunbeds. Ophtalmologica, 1995, 209 (6): 329 – 330.
40) Cole C., Forbes P.D., Davies R.E., Urbach F.: Effect of indoor lighting on normal skin. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1985, 453: 305 – 316.
41) Mc Kinley A.F., Whillock M.J.: Measurement of ultra- violet radiation from fluorescent lamps used for general lighting and other purposes in the U.K. In: Human exposure to ultraviolet radiation: risks and regulations. W.F. Passchier, B.F.M. Bosnjakovic (Eds). Amsterdam: Excerpta Medica, 1987. p 253 – 258.
42) Muel B.: Spectral measurements of irradiation at skin level from sunlamps and other sources. Discussion with respect to risk evaluation. In: Human exposure to ultraviolet radiation: risks and regulations. W.F. Passchier, B.F.M. Bosnjakovic (Eds) Amsterdam: Excerpta Medica, 1987, p 259 – 264.
43) IARC (1992)
44) Bloom E., Cleaver J., Sayre R.M. ed altri: Halogen lamp phototoxicity. Dermatology. 1996, 193 (3): 207 – 211.
45) De Flora S., Camoirano A., Izzotti A., Bennicelli C.: Potent genotoxicity of halogen lamps compared to fluorescent light and sunlight. Carcinogenesis. 1990, 11 (12): 2171 – 2177.
46) West R.W., Rowland K.L., Miller S.A., Beer J.Z.: Neoplasttic transformation of neonatal human fibroblasts exposed in vitro to radiation from aquartz-halogen lamp. Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 1995, 11 (3): 119 – 123.
47) Cesarini J.P., Muel B.: Erytema induced by quartz halogen sources. Photodermatol. 1989, 6 (5): 222 – 227.
48) D'Agostini F., De Flora S.: Potent carcinogenicity of uncovered halogen lamps in hairless mice. Cancer Res., 1994, 54 (19): 5081 – 5085.
49) De Flora S., D'Agostini F.: Erytematogenicity, genotoxicity and carcinogenicity of uncovered tungsten halogen lamps. Health Phys. 1997, 73 (4): 710 – 711.
50) Daxecker F., Blumthaler M., Ambach W.: Ocular ultraviolet exposure from halogen lamps. New Engl. J. Med. 1992, 326 (7): 494.

oooooooooooooooooooo

studi descrittivi

Garland ed altri (1993) (1) hanno notato che " la nascente evidenza del trend nella incidenza del melanoma e della mortalità da parte del melanoma è continuata fino al 1970 ed al 1980, quando i mezzi protettivi con alta protezione hanno incominciato ad essere utilizzati ". Questi hanno correlato l'osservazione al fatto che comunemente sono utilizzati mezzi protettivi chimici che hanno bloccato le UVB ma non le UVA; e la possibilità che , attraverso la prevenzione dell'eritema i mezzi protettivi potrebbero avere permesso una aumentata esposizione al sole e pertanto accresciuto l'esposizione ad UVA. D'altra parte, quasi la metà della mortalità da melanoma è aumentata tra gli anni 1950 – 1954 e tra il 1990 – 1994 negli USA negli uomini bianchi e di più della metà nelle donne negli anni 1970 – 1974, con solo minore trend verso l'alto dopo il 1970 – 1974. Pertanto, non c'è stata una probabilmente stretta associazione tra l'utilizzo di mezzi di protezione che bloccano UVB e l'aumentato rischio di melanoma.

Moan ed altri (1999) (2) hanno tracciato la relazione delle irradiazioni di UVB ed UVA ed alte incidenze di frequenza di carcinoma a cellule basali, di carcinomi a cellule squamose utilizzando dati provenienti da Australia, Canada, Repubblica Ceca, Danimarca, Finlandia, Islanda, Norvegia, Nuova Zelanda, Svezia, Scozia, USA e Regno Unito. Come atteso, tutti i dati erano inversamente correlati alla latitudine ma la pendenza della adattata relazione lineare era numericamente più piccola per gli UVA che per gli UVB, e per il melanoma rispetto al carcinoma a cellule basali ed al carcinoma a cellule squamose. Le stime di fattori di amplificazione biologica (relativo aumento del rischio per unità di aumento nella esposizione) basate su queste pendenze per gli UVB erano, negli uomini e nelle donne rispettivamente, 2,8 e 2,8 per il carcinoma a cellule basali, 3,1 e 2,9 per il carcinoma a cellule

squamose, ed 1,3 ed 1,0 per il melanoma. Quelle per UVA e melanoma erano 3,8 e 2,9, rispettivamente, suggerendo che l'irradiazione UVA può giocare un ruolo significativo nella induzione di melanomi.

Esposizioni ad UVA artificiali per scopi di abbronzatura

Inizialmente dispositivi di abbronzatura hanno emesso sia UVB che UVA. Le emissioni di UVB sono state in seguito ridotte relativamente ad UVA, presumibilmente per ridurre il rischio di cancro, ma sono aumentate di nuovo in epoca recente per imitare l'irradiazione solare e produrre un'abbronzatura più prolungata. In primo luogo, questi intervalli di differente esposizione relativa ad UVA ed UVB durante l'abbronzatura artificiale potrebbero essere ustati per valutare i relativi effetti di UVA ed UVB sul rischio cancro della cute. Veirod ed altri (2003 – 2004) (3- 4) hanno tentato questa analisi in una coorte della Norvegia e della Svezia di donne che hanno riferito sul loro uso di lettini solari o di lampade solari (solarium) in diffe- renti periodi di età nell'entrata nella coorte. Essi hanno definito tre sottogruppi di donne: quelle che hanno utilizzato solarium nel periodo 1963 – 1983 (soprattutto prima della entrata delle emissioni di UVA), nel periodo 1979 – 1991 (soprattutto dopo che i solarium erano concepiti per emettere soprattutto UVA), nel periodo 1975 - 1987 (ricoprendo entrambi le categorie di solarium) quando avevano l'età di 20 – 29 anni. Le odds ratio per l'utilizzo del solarium in questi sottogruppi sono stati 3,75 (95%CI: 1,73 – 8,13) per l'uso negli anni 1963 – 1983; 3,19 (95%CI:1,22- 8,32) per l'uso negli anni 1979 – 199i; 1,28 (95%CI: 0,46 – 3,60) per l'uso negli anni 1975 – 1987. Questi risultati mostrano una piccola differenza tra coloro che sono stati esposti in epoche più iniziali ed in epoche più tardive dell'uso dei solarium. [Il Gruppo di Lavoro ha notato che erano stati osservati solo sette casi di melanoma in ciascuno di questi periodi, e che c'era una piccola potenza statistica per vedersi le differenze]. Una recente meta- analisi dell'utilizzo di mezzi

di abbronzatura artificiale e cancro della pelle (IARC, 2007 b) (5) ha riportato che i rischi relativi di melanoma associato sempre con l'uso di lettini solari o lampade solari non subiva variazioni con gli anni di pubblicazione di uno studio oppure nel periodo del primo anno di pubblicazione di uno studio, dove disponibile. [Il Gruppo di Lavoro ha notato che il più rilevanto tempo di misura potrebbe essere l'anno del primo utilizzo del lettino solare oppure della lampada solare, più che l'anno di pubblicazione oppure il primo anno del periodo dello studio].

Uso di protettori dal sole e rischio di melanoma

Inizialmente, protettivi dal sole contenevano solo assorbenti di UVB; più recentemente questi hanno coperto un più ampio spettro con aggiunta di riflettenti ed assorbenti di UVA, sebbene molti sarebbero meno efficaci per gli UVA di quanto per gli UVB. Una recente meta- analisi di studi osservazionali pubblicati del rapporto tra protettivi dal sole e melanoma, ciascuno includente singolarmente differenti subset di studio, hanno trovato rischi relativi di meta- analisi con altamente significativa eterogeneità tra gli studi: 1,11 (95%CI: 0,37 – 3,32) con un valore di *P* per eterogeneità < 0,001 (Huncharek & Kupelnick, 2002) (6); 1,0 (95%CI: 0,8-1,2) con un valore di *P* per eterogeità < 9,001 (Dennis ed altri, 2003) (7); e 1,2 (95% CI: 0,9 . 1,6) con un valore di *P* per eterogeità < 0,0001 (Gorham ed altri, 2007) (8). [Il Gruppo di Lavoro della IARC della Monografia 100 D ha notato che sebbene queste osservazioni potrebbero essere spiegate da una mancanza di efficacia di mezzi protettivi ad alte irradiazioni di UVA, esiste anche un'altra possibile e più plausibile spiegazione. In primo luogo, c'è un indubbio fattore di con-fondimento tra l'uso di protettori solari e la probabile sensibilità alla luce solare. Sebbene questo fattore di confondimento può, principalmente, essere assegnato con l'aggiustamente per una esposizione al sole e la sensibilità al sole in multilpli modelli di variabile della associazione tra l'utilizzo di protettori del sole e rischio di

melanoma, l'inaccurata misura di questi fattori di confondimento limita la capacità del modello di controllare il loro confondimento. Pertanto, il confondimento residuale potrebbe dapprima spiegare la mancanza di effetto protettivo dei mezzi protettivi dal sole negli studi osservazionali del melanoma (IARC, 2001) (9). In secondo luogo, esiste una chiara evidenza di adattamento all'uso dei protettivi dal sole tale che le persone che applicano i protettivi dal sole prima della esposizione ricreativa outdoor possono aumentare la loro durata di esposizione al sole (Autier ed altri, 2007) (10) così che la loro dose di eritema alla radiazione UV può non mutare. Pertanto, le associazioni di protettivi dal sole con il rischio di melanoma (oppure altri cancri della pelle) negli studi osservazionali non forniscono utile informazione riguardo agli effetti relativi agli UVB ed UVA sul rischio di cancro].

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

FOTOTERAPIA CON UVB

La fototerapia con UVB è utilizzata per il trattamento di una varietà di condizioni della cute. Lee ed altri (2005) (11) hanno rivisto la letteratura ed hanno concluso che non c'era evidenza di un aumento di rischio del cancro della cute in coloro che avevano ricevuto fototerapia con UVB. [Il Gruppo di Lavoro della IARC per la monografia 100 D ha notato che solo tre casi di melanoma erano stati diagnosticati tra circa 1000 persone che avevano ricevuto questa terapia].

Lim & Stern (2005) (12) hanno esteso il follow – up di 1380 pazienti con severa psoriasi che sono stati trattati con varianti di PUVA, metrotrexato, UVB, catrame tropicale e radiazioni ionizzanti. In 1000 pazienti che hanno ricevuto meno di 100 PUVA di trattamento, l'incidenza della frequenza di ratio per il carcinoma cutaneo squamoso com con > o uguale 300 UVB di trattamento era 0,81 (95%CI: 0,34 – 1,93) per sedi esposte cronicamente al sole, e 2,75 (95% CI: 1,11 – 6,84) per sedi

esposte al sole raramente in modo intermittente. I valori corrispondenti per il carci noma della cute a cellule basali erano 1,38 (95%CI: 0,80- 2,39) per sedi esposte al sole in modo cronico e 3,00 (95%CI: 1,30 – 6,91) per sedi esposte al sole in modo intermittente. [Il Gruppo di Lavoro della IARC della monografia 100 D ha notato che la possibilità che l'effetto osservato di richiesta interazione con PUVA o altro tratta mento per la psoriasi non era stato inserito in questo studio]. Hearn ed altri (2008) (13) hanno descritto i risultati di un follow-up di 3867 pazienti che hanno ricevuto bande ristrette di fototerapia UVB, un quarto di quelli che hanno ricevuto PUVA. In confronto con i dati provenienti dal Registro dei Tumori della Scozia, c'erano aumenti vicino a due volte nel rischio del carcinoma a cellule squamose primitivo [due casi osservati] e del carcinoma a cellule squamose primitivo [14 casi osservati] per il trattamento con bande ristrette di UVB solo, ma il loro intervallo di confidenza includeva l'unità. Per il melanoma, il rischio relativo era precisamente al di sotto di 1. Per coloro che avevano ricevuto più di 100 trattamenti di fototerapia con UVB, i rischi, relativamente a coloro che avevano ricevuto 25 o meno tali trattamenti, erano 1,22 (95% CI 0,28-4,25) per il carcinoma acellule basali, 2,04 (95% CI: 0,17-17,8) per il carcinoma a cellule squamose, e 1,02 (95% CI: 0,02 – 12,7) per il melanoma. Due precedenti piccoli studi di bande ristrette di UVB, di 126 (Weisher ed altri, 2004) (14) e 484 pazienti (Black & Gavin, 2006) (15), avevano evidenziato solo un cancro della cute tra questi, un melanoma in situ, in meno di 10 anni di follow- up.

Dati i pochi casi di cancro della pelle così lontanamente riportati nei pazienti, la fototerapia di UVB somministrata come loro solo forma di fototerapia, la potenza statistica degli studi correntemente disponibili a determinare altro che un grande aumento del rischio relativo di ogni tipo di tumore della pelle con questa terapia, e quindi, di UVB in modo specifico è debole.

BIBLIOGRAFIA

1) Garland C.F., Garland F.C., Gorham E.D. (1993): Rising trends in melanoma. En hypotesis concerning suscreen effectivness- Ann. Epidemiol., 3: 103 -110.

2) Moan J., Dahalback A., Setlov R.B. (1999): Epidemiological support for an hypothesis for melanoma induction indicating a role of UVA radiation. Photochem. Photobiol., 70: 243 – 247.

3) Veirod M.B., Weiderpass E., Thorn M. ed altri (2003): A prospective study of pigmentation, sun exposure, and risk of cutaneous malignant melanoma in women. J. Natl. Cancer Inst., 95: 1530 – 1538.

4) Veirod M.B., Weiderpass E., Lund E. ed altri (2004): Re: A prospective study of pigmentation, sun exposure, and risk of cutaneous malignant melanoma in women. J. Natl. Cancer Inst., 96: 335 – 338.

5) IARC (2007 b): Human papillomaviruses. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum. 90: 1 – 636.

6) Huncharek M. & Kupelnick B. (2002): Use of topical sunscreens and the risk of malignant melanoma: a meta-analysis of 9067 patients from 11 case-control studies. Am. J Public Health., 92: 1173 – 1177.

7) Dennis L.K., Beane Freeman L.E., VanBeek M.J. (2003): Sanscreen use and the risk for melanoma: a quantitative review. Ann. Intern. Med., 139: 966 – 978.

8) Gorham E.D., Mohr S.B., Garland C.F. ed altri (2007): Do sunscreens increase risk of melanoma in populations residing at higher latitude ? Ann. Epidemiol., 17: 956-963.

9) IARC (2001): IARC Handbook of Cancer Prevention – Sunscreens. Lyon, France: IARC.

10) Autier P., Boniol M., Doré J.F. (2007): Sunscreen use and increased duration of iuntentional sun exposure still a burning issue. Int. J. Cancer, 121: 1 – 5.

11) Lee E., Koo J., Berger T. (2005): UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature. Int. J. Dermatol., 44: 355-360.

12) Lim J.L. % Stern R.S. (2005): High levels of ultraviolet B exposure increase the risk of non-melanoma skin cancer in psoralen and ultraviolet A- treated patients. J. Invest. Dermatol., 124: 505-513.

13) Hearn R.M, Kerr A.C., Rahim K.F. ed altri (2008): Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with noarrow-band ultraviolet B phototherapy. Br. J. Dermatol., 159: 931 – 935.

14) Weischer M., Blum A., Eberhard F. ed altri (2004): No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: a first retrospective study. Acta Derm. Venereol., 84: 370 – 374.

15) Black R.J. & Gavin A.T. (2006): Photocarcinogenic risk of narrowband ultraviolet B (TL- 01) phototherapy early follow – up data. Br. J. Dermatol., 154: 566- 567.

****

SINTESI

Radiazioni solari

Nelle popolazioni caucasiche, sia il carcinoma a cellule basali che il carcinoma a cellule squamose sono fortemente associati alle radiazioni solari, come misurate attraverso indicatori di accumulato danno da sole (per esempio: età aumentata, specialmente per il carcinoma a cellule squamose; e presenza di cheratosi atinica), e, secondariamente, da ripetuti episodi di danno solare acuto alla pelle (scottature multiple .

L'associazione causale di melanoma cutaneo ed esposizione solare è stabilita. Questa connessione è andata chiarendosi nell'ultima decade oppure attraverso l'osservazione della eterogeneità della sede specifica del melanoma, la più bassa della media del rischio fenotipico della cancerogenesi per i lavoratori che operano all'aperto, e la individuazione che le differenti associazioni del melanoma con l'esposizuone solare è stata osservata tra la popolazione caucasica a differenti latitudini del mondo correlate con importanti variazioni nella possibilità e nel comportamento di esposizione al sole.

Cinque studi caso controllo del cancro del labbro sono anche stati pubblicati. I tre primi studi hanno mostrato apparenti aumenti del rischio in occupazioni outdoor, ma l'uso del tabacco non potrebbe non essere stato tenuto in considerazione come una spiegazione di queste associazioni. I due studi successivi entrambi tengono conto di un possibile fattore di confondimento dell'attività lavorativa outdoor con il fumo di tabacco. Uno di questi, nelle donne, ha mostrato accresciuti rischi di cancro del labbro con misure di esposizione importanti, unitamente a forti e moderatamente consistenti relazioni dose – risposta. L'altro, negli uomini, non ha mostrato aumento del rischio con esposizione al sole nel tempo libero o durante le

vacanze ma un sostanziale aumento del rischio con l'esposizione cumulativa durante le attività lavorative outdoor durante i mesi estivi, con nessuna indicazione di dose-risposta delle quattro categorie. Questa mancanza di dose – risposta suggeri sce bias piuttosto che un effetto causale.

Quattro studi caso- controllo hanno riportato almeno un risultato ciascuno che suggerisce che l'esposizione al sole è associata a neoplasia congiuntivale intraepiteliale oppure a carcinoma a cellule squamose dell'occhio. Un solo studio era relativo a carcinoma squamoso della congiuntiva; in questo studio e in un altro, le variabili di rilevante esposizione (lavoro in ufficio e la coltivazione dei campi) sono state solo misure indirette della esposizione solare. Una grande differenza tra i casi e i controlli in prevalenza della elastosi solare in un altro studio ha sollevato ipotesi circa possibile bias. Il restante studio ha riportato una forte associazione di displasia della superficie oculare con cheratosi solare ed aumentato rischio con aumento della durata di residenza a < o = 30° di latitudine Sud. D'altra parte, solo il 22 % dei suoi casi ha carcinoma a cellule squamoso della congiuntiva.

Due studi dei tre effettuati all'aperto che hanno esaminato la distribuzione dei melanomi della coroide hanno trovato che essi erano concentrati nell'area centrale oppure l'area della macula della coroide, che coincide con la distribuzione stimata di luce nella sfera della retina. Di dieci studi caso – controllo di melanoma oculare pubblicati dal 1985 al 2009, quattro hanno riportato una associazione statistica significativa di una o più misurazioni di esposizioni solari con il melanoma oculare. In due studi, queste associazioni erano con la latitudine della zona di nascita o della residenza dei primi anni di vita, con qualche non consistenza tra essi. In altri due studi, che erano più recenti e che avevano migliori misure di molti precedenti studi, uno studio ha correlato solo alla esposizione lavorativa al sole ed ha mostrato una forte associazione con una relazione dose – risposta, e la più forte

associazione vista negli altri era con l'esposizione solare lavorativa ed ha mostrato evidenza di una relazione dose – risposta. Questi risultati sono riferiti principalmen-

te ai melanomi della coroide e del corpo ciliare (i tipi dominanti). Due studi hanno riportato risultati consistenti con una positiva associazione di piccoli numeri di melanoma dell'iride con l'esposizione solare. Uno studio con un piccolo numero di melanomi congiuntivali non ha trovato tale associazione.

L'associazione della esposizione solare con diversi cancri interni al corpo dell'umano e stata studiata in studi caso – controllo e in studi di coorte, generalmente con l'ipotesi che l'esposizione al sole potrebbe essere protettiva nei confronti di tali tumori. I tumori studiati hanno compreso il cancro del colon retto (due studi), della mammella (cinque studi), dell'ovaio (uno studio), della prostata (quattro studi), e diversi tumori del tessuto linfatico, principalmente non-Hodgkin e morbo di Hodgkin (quindici studi). Le misure di esposizione utilizzate in questi studi hanno compreso l'ambiente residenziale o lavorativo della radiazione solare, l'esposizione solare ricreativa e non ricreativa, l'esposizione recente e di tutta la vita, e comportamenti sole- correlati. I risultati. I risultati erano per lo più non compatibili.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

FONTI ARTIFICIALI DI UV

a) applicazioni per l'abbronzatura

Due meta – analisi hanno studiato l'associazione tra l'abbronzatura indoor ed i tumori della pelle.

Il sintetico rischio relativo per il perenne uso o nessun uso della abbronzatura indoor è stato significativamente aumentato per il melanoma, con nessuna

consistente evidenza per una relazione dose- risposta. Tutti gli studi che hanno esaminato l'età della prima esposizione hanno ritrovato un accresciuto rischio per il melanoma quando l'esposizione ha avuto inizio approssimativamente all'età di 30 anni, con un sintetico rischio relativo di 1,75.

Per il carcinoma a cellule squamose, i tre studi disponibili hanno trovato qualche evidenza per un aumentato rischio, specialmente quando l'età del primo utilizzo era al di sotto dei 20 anni. Gli studi sul carcinoma a cellule basali non supporta una associazione con l'utilizzo di strumenti abbronzatura artificiale.

Quattro studi caso- controllo hanno riportato una associazione tra strumenti di abbronzatura artificiale e melanoma oculare. Ciascuno ha mostrato un aumento di rischio di melanoma oculare nella più alta categoria di esposizione a questi strumenti, e c'erano indicazioni di una relazione dose – risposta in tre degli studi. In due studi, il rischio era più alto nelle persone che hanno iniziato ad avere l'esposizione prima dei venti anni di età rispetto a coloro che hanno iniziato l'esposizione sotto questa età. Possibili fattori di confondimento con l'esposizione solare naturale erano esplicitamente indicate in due degli studi.

Cinque studi hanno riportato l'associazione dell'uso di strumenti di abbronzatura indoor con tumori interni specialmente della mammella, linfoma non-Hodgkin, linfomi di Hodgkin e mieloma multiplo. Moltissimi studi hanno trovato una piccola evidenza di una associazione. Due studi hanno osservato una associazione inversa tra l'uso di strumenti di abbronzatura interna e linfoma non –Hodgkin, ed uno studio con linfoma di Hodgkin. Possibili confondenti con l'esposizione alla irradiazione solare naturale non sono stati presi in esame in ciascuno di questi studi.

b) saldatura

Sei studi caso – controllo hanno riportato dati sulla associazione fra attività di saldatura e melanoma oculare. Tutti hanno trovato evidenza di una positiva associazione, che era molto forte in tre studi, ciascuno dei quali ha messo in relazione in modo specifico l'attività lavorativa di saldatore oppure di lavoratore delle lamiere di metallo (altri studi hanno incluso l'attività lavorativa in prossimità della attività di saldatura nella definizione della esposizione). In ciascuno dei tre stu di nei quali è stato esaminata, c'era evidenza di una relazione dose risposta.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°

UVA, UVB, UVC

Diverse fonti di evidenza erano state esaminate ai fini di vedere se gli effetti cancerogeni di UVA ed UVB potrebbero essere state distinti: studi descrittivi di tumore della cute hanno mostrato che la variazione della posizione di latitudine nella incidenza del melanoma è minore del carcinoma a cellule squamose ed a cellule basali, suggerendo che l'incidenza del melanoma è meno influenzata dalla radiazione UVA rispetto al carcinoma a basali ed a cellule squamose della cute. Dati presenti sul rischio per il melanoma associato a strumenti abbronzanti emittenti UV mostrano piccola evidenza che questo varia con il relativo contributo di UVB ed UVA emesse dallo strumento. C'è una piccola o nessuna evidenza che suggerisce che l'uso di protettori solari che bloccano moltissime radiazioni UVB hanno aumentato il rischio di melanoma. Studi di pazienti esposti esclusivamente a fototerapia con UVB mostrano una debole evidenza di un aumentato rischio di carcinoma a cellule squamose e di carcinoma a cellule basali, basati su pochi casi.

****