

Alberto Modenese, Fabriziomaria Gobba

Rischio di tumore cutaneo da esposizione a radiazioni ottiche naturali

Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

RIASSUNTO. I tumori cutanei sono le patologie neoplastiche più frequenti in assoluto nei soggetti di etnia caucasica, e riconoscono nell'esposizione a UV un importante fattore di rischio. L'esposizione cumulativa a UV è fortemente associata ad un aumento dell'incidenza di carcinomi basocellulari e squamocellulari, mentre per il melanoma maligno le esposizioni a maggior rischio sono quelle intermittenti ed intense avvenute in età giovanile, specie se con scottature. In ambito professionale, l'esposizione a radiazione solare è decisamente frequente e riguarda tutti i lavoratori che trascorrono rilevanti porzioni delle loro giornate lavorative all'aperto; la letteratura scientifica mostra livelli di esposizione ad UV elevati per questi lavoratori, per i quali la normativa vigente non prevede attualmente valori limite di esposizione, in Italia così come nel resto dell'Unione Europea. La forte associazione delle patologie neoplastiche cutanee con il fattore di rischio, unitamente alla grande prevalenza di tale fattore, determina il fatto che il rischio occupazionale da esposizione a radiazioni UV solari sia responsabile di numerosi casi di tumori cutanei professionali all'anno di tipo non-melanoma (carcinoma basocellulare + squamocellulare). Ciononostante, in Italia, così come in altri Paesi Europei, il numero delle Malattie Professionali denunciate è largamente inferiore a quello dei tumori cutanei professionali attesi, ovvero poche decine di casi riportati contro almeno un migliaio di casi attesi all'anno. Un incremento delle denunce di tumori cutanei professionali sarebbe di certo importante, anche ai fini di un maggior riconoscimento della dimensione reale del fenomeno, per stimolare l'implementazione di più idonee strategie preventive che siano in grado di garantire una maggior tutela della salute dei lavoratori esposti.

Parole chiave: radiazione solare, raggi ultravioletti, tumori cutanei, tumori professionali, lavoro all'aperto, epitelomi, melanoma.

ABSTRACT. OCCUPATIONAL RISK RELATED TO NATURAL OPTICAL RADIATION EXPOSURE AND SKIN CANCERS. Skin tumors are the most frequent neoplasms worldwide in Caucasian subjects, and UV exposure is one of the most relevant risk factors in their etiology. Cumulative UV exposure is strongly associated with an increased occurrence of both basal and squamous cell carcinomas (i.e. Non melanoma skin cancers - NMSC), while for malignant melanoma the role of UV radiation as risk factors seems more related to intermittent and intense exposures, able to induce repeated sunburns, at young ages. Considering the occupational risk, currently UV radiation, part of the solar radiation (SR) spectrum, is one of the major risks in all jobs including outdoor activities (outdoor work - OW): many studies show high levels of solar UV exposure during OW, nevertheless to date the European, and Italian, legislation on occupational risks prevention does not include specific requirements for SR

Cancerogenesi da UV e tumori cutanei

I tumori cutanei di tipo non melanoma ("non melanoma skin cancers" - NMSC) e il melanoma maligno sono neoplasie la cui incidenza nella popolazione è in costante aumento negli ultimi 50 anni, ed in particolare i NMSC (carcinoma baso-cellulare / *basal cell carcinoma* - BCC -, ed il carcinoma squamo cellulare / *squamous cell carcinoma* - SCC) sono le forme neoplastiche maligne in assoluto più frequenti negli individui con fototipo chiaro: in Europa sono stimati circa 2.000.000 di nuovi casi di epitelomi cutanei all'anno e circa 100.000 melanomi (1-4). In Italia nel 2018 sono stati stimati dall'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM) e dall'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) 19,000 casi di SCC, 64,000 di BCC e 14,000 di melanoma maligno (5). La radiazione ultravioletta (UV), parte della radiazione ottica naturale che raggiunge la superficie terrestre nello spettro della radiazione solare (RS), è un cancerogeno accertato di classe 1 della International Agency for Research on Cancer (IARC) (6), associata a tutte e tre queste tipologie di tumore cutaneo, sebbene con modalità di esposizione diverse. La radiazione UV è infatti in grado di provocare effetti mutagenici e cancerogeni nei tessuti biologici, con meccanismi sia di tipo indiretto (prevalenti nella banda del vicino ultravioletto, UV-A, grandemente rappresentato nello spettro della RS), quali lo stress ossidativo con formazione di specie reattive dell'ossigeno (Reactive Oxygen Species, ROS), che diretto (meccanismo prevalente per la componente UV-B della RS, maggiormente energetica ma in larghissima parte schermata dall'ozono atmosferico, così come l'UV-C, totalmente assorbito al di sopra della troposfera), agendo sul DNA cellulare e provocando la formazione ad esempio di nuovi legami chimici, come i dimeri di timina. La radiazione UV ha inoltre una funzione immunosoppressiva, ed anche questo effetto va considerato in relazione ad un possibile aumento di rischio per alcune forme tumorali, cutanee e non, individuato in studi scientifici recenti (1-8).

Esposizione a UV solari e tumori cutanei UV indotti: un importante rischio occupazionale dei lavoratori outdoor

Attualmente, l'esposizione a RS-UV rappresenta certamente il fattore di rischio professionale maggiormente rile-

exposure at work, as occupational exposure limits values or workers' health surveillance. This is not coherent with the strong associations showed in scientific literature in particular between the occurrence of NMSC and a history of OW. Accordingly, considering the high exposure levels, the large number of outdoor workers and the strong associations with NMSC, we'd expect a relevant number of occupational skin cancers (OSC) to be reported every year to the national workers' compensation authorities in European countries. Nevertheless, in Italy, as in other European countries, the number of reported UV-induced OSC is much lower than the expected number of OSC, with less than 40 cases reported on average in Italy in last years compared to about a thousand of expected cases incident in outdoor workers per year. An increasing in the reporting of OSC would certainly be important, for the purpose of a better recognition of the real dimension of the phenomenon, and to stimulate the implementation of adequate preventive strategies, in order to guarantee an improved protection of outdoor workers and a more appropriate prevention of the adverse health effects related to solar UV exposure.

Key words: solar radiation, ultraviolet radiation, skin tumors, occupational cancer, outdoor work, non-melanoma skin cancer, melanoma.

vante per l'insorgenza di tumori cutanei professionali, ed in particolare dei NMSC, sia SCC che BCC, che sono riconosciuti in letteratura scientifica come fortemente associati ad un aumentato rischio per esposizione cumulativa, tipica dei lavoratori esposti cronicamente ai raggi solari. La localizzazione di questi tumori, peraltro frequentemente associati alla presenza di cheratosi attiniche, specie il SCC, ed a mutazioni del gene p53, corrisponde generalmente alle aree fotoesposte, sebbene siano riscontrabili differenze specifiche tra SCC, associato ad esposizioni continuative, e BCC, che si associa sì ad elevate esposizioni cumulative ma con caratteristiche più di tipo intermittente (1, 9-10). Per quanto riguarda il melanoma cutaneo maligno, invece, ad oggi i dati della letteratura scientifica inerenti il rapporto di questa neoplasia con l'esposizione professionale a UV dei lavoratori all'aperto (outdoor workers - OW) sono controversi, in quanto in generale il melanoma si associa positivamente ad esposizione ad UV intense e intermittenti, ed in particolare a scottature solari, specie se avvenute in giovane età. Recenti dati indicherebbero tuttavia che particolari forme di melanoma, quali la Lentigo Maligna, potrebbero associarsi anche ad esposizioni cumulative a UV, quali quelle professionali (1, 11).

Considerata l'elevata incidenza dei tumori cutanei, anche nella popolazione generale, va ulteriormente rilevato che l'esposizione professionale ad UV solari è decisamente frequente alle nostre latitudini, e, anche rispetto al fototipo, i livelli di esposizione riscontrati per i lavoratori all'aperto di vari settori sono decisamente elevati, e molto al di sopra dei limiti, attualmente previsti solo per esposizione ad UV artificiali (1, 3, 7, 12), determinando un rischio professionale di grande rilievo per la salute dei lavoratori esposti. In Europa, l'Agenzia Europea per la Salute e Sicurezza sul Lavoro (EU-OSHA) stima che circa 15 milioni di lavoratori in Europa, per il 90% di sesso maschile, siano esposti per oltre il 75% del loro orario di lavoro all'azione della RS-UV, in settori quali quello agri-

colo, edile, della pesca, del turismo, dell'industria mineraria e della manutenzione del verde (1). Le stime CAREX disponibili per l'Italia riportano un numero di OW di circa 700,000, dei quali la maggior parte impiegati in agricoltura (n=390,000) (13).

I tumori cutanei UV indotti sono Malattie Professionali

Va inoltre ricordato che in numerosi Paesi i NMSC (4, 14-15) sono patologie professionali riconosciute in caso di esposizione occupazionale a UV solari. In Italia gli "epiteliomi cutanei delle sedi fotoesposte" da esposizione a UV sono inclusi nelle Tabelle delle Malattie Professionali, sia per l'Industria (voce 84) che per l'Agricoltura (voce 19), oltre che essere ricompresi nel gruppo 6 della Lista I delle Malattie per cui vige l'obbligo di denuncia da parte dei medici (NB: il melanoma cutaneo maligno era presente, in Lista II, per esposizione ad UV sino a prima dell'ultimo aggiornamento avvenuto nel 2014).

Nonostante i NMSC siano patologie professionali riconosciute in Italia, negli ultimi anni sono denunciati ad INAIL mediamente meno di 40 casi all'anno di epiteliomi cutanei UV indotti, contro un'incidenza attesa nei lavoratori all'aperto indicativamente di 1 migliaio di casi all'anno, di cui circa 800 BCC e 200 SCC (15). I tumori cutanei professionali UV indotti sono quindi largamente sotto-denunciati in Italia, e vi è ragione di ritenere che se fosse intrapreso un percorso di segnalazione sistematica dei casi ritenuti di origine professionale, queste patologie sarebbero certamente tra le malattie professionali più frequenti, come recentemente avvenuto in Germania, dove le denunce di NMSC UV indotti professionali sono nell'ordine di alcune migliaia di casi all'anno (15). I motivi della sottodenuncia dei tumori cutanei professionali sono molteplici e complessi, e per certe ragioni comuni a quelli che si conducono alla sottodenuncia anche di altri tumori professionali (fatta eccezione, forse, per i mesoteliomi, ed in minor misura per i tumori naso-sinusal, per i quali vi sono registri specifici): presentazione delle patologie dopo l'interruzione dell'attività lavorativa, diagnosi clinica che spesso non include una sufficientemente adeguata anamnesi lavorativa, carenza di conoscenze sulla possibile origine professionale sia da parte dei medici curanti che da parte dei pazienti/lavoratori (15-18). Problematica aggiuntiva per i NMSC è il loro trattamento sovente in regime semi-ambulatoriale, con pratiche di registrazione nei Registri Tumori molto disomogenee sul territorio nazionale, ed un conseguente mancato riconoscimento da parte dei pazienti della gravità e della natura neoplastica della patologia, che, invece, come tutte le altre patologie neoplastiche professionali, prevede per i lavoratori esposti un periodo di indennizzabilità illimitato (4, 15, 19). Anche in caso di presentazione dei tumori cutanei in età lavorativa in soggetti sottoposti a sorveglianza sanitaria (ed in alcune realtà agricole tale eventualità non è scontata), va ricordato che la RS-UV non è inclusa tra i rischi fisici specifici del Titolo VIII D.Lgs. 81/2008 e s.m.i., e questo rende maggiormente difficoltosa l'identificazione e la gestione di eventuali problematiche di origine professionale. Per comple-

tezza si ricorda infine che anche le cheratosi attiniche sono patologie professionali tabellate, con periodo di indennizzabilità di due anni, nei lavoratori outdoor. La frequenza stimata di queste patologie, per cui vi è ad oggi un incompleto accordo nella comunità scientifica sulla classificazione come lesioni cutanee pre-maligne o come carcinomi squamocellulari *in situ*, è ancora superiore a quella dei NMSC (15).

Conclusioni

Il rischio occupazionale da esposizione a radiazione solare è responsabile di numerosi casi di tumori cutanei professionali all'anno, ed interessa un elevato numero di lavoratori, definiti "outdoor workers", la maggior parte impiegati nel settore agricolo ed edile. I carcinomi basocellulari e squamocellulari della cute, in particolare, sono i tumori maligni più frequenti in Europa, Nord-America e Oceania, e sono patologie professionali riconosciute, positivamente associate con aumenti di rischio significativi per esposizioni cumulative croniche ad UV solari. In Italia, come in altri Paesi, tuttavia, il fenomeno dei tumori cutanei professionali UV indotti è largamente sottostimato. Un incremento delle denunce di tumori cutanei professionali sarebbe importante, anche ai fini di un maggior riconoscimento della dimensione reale del fenomeno, per implementare più idonee strategie preventive che siano in grado di garantire una maggior protezione dei lavoratori ed una riduzione del rischio (20).

Bibliografia

- 1) Modenese A, Korpinen L, Gobba F. Solar Radiation exposure and outdoor work: an emerging occupational risk. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14: 1-28.
- 2) Modenese A, Farnetani F, Andreoli A, et al. Questionnaire-based evaluation of occupational and non-occupational solar radiation exposure in a sample of Italian patients treated for actinic keratosis and other non-melanoma skin cancers. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016 Apr; 30 Suppl 3: 21-6. doi: 10.1111/jdv.13606.
- 3) Paulo MS, Adam B, Akagwu C, et al. WHO/ILO work-related burden of disease and injury: Protocol for systematic reviews of occupational exposure to solar ultraviolet radiation and of the effect of occupational exposure to solar ultraviolet radiation on melanoma and non-melanoma skin cancer. *Environ Int* 2019 May; 126: 804-815. doi: 10.1016/j.envint.2018.09.039.
- 4) Ulrich C, Salavastru C, Agner T, et al. The European Status Quo in legal recognition and patient-care services of occupational skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016 Apr; 30 Suppl 3: 46-51.
- 5) Associazione Italiana di Oncologia Medica, Associazione Italiana dei Registri Tumori, Istituto Superiore di Sanità. I numeri del cancro in Italia 2018. Consultabile al link: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2018/10/2018_NumeriCancro-operatori.pdf (ultimo accesso: 3/9/19).
- 6) International Agency for Research on Cancer (IARC). Radiation. Volume 100 D. A review of human carcinogens. Lyon, WHO press 2012. Consultabile al link: https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/3045/d295876be020b721ff7209083d5782c910b2ed1e.pdf (ultimo accesso: 3/9/19).
- 7) International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. ICNIRP statement—Protection of workers against ultraviolet radiation. *Health Phys* 2010 Jul; 99(1): 66-87. doi: 10.1097/HP.0b013e3181d85908.
- 8) Lucas R, McMichael T, Smith W, et al. Environmental Burden of Disease Series, No. 13. Solar Ultraviolet Radiation. Global Burden of Disease from Solar Ultraviolet Radiation. Geneva: World Health Organization, PublicHealth and the Environment, 2006.
- 9) Bauer A, Diepgen TL, Schmitt J. Is occupational solar ultraviolet irradiation a relevant risk factor for basal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the epidemiological literature. *Br J Dermatol*. 2011 Sep; 165(3): 612-25.
- 10) Schmitt J, Seidler A, Diepgen TL, et al. Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2011 Feb; 164(2): 291-307.
- 11) Armstrong BK, Cust AE. Sun exposure and skin cancer, and the puzzle of cutaneous melanoma. *Cancer Epidemiol* 2017; 48: 147-156.
- 12) Modenese A, Ruggieri FP, Bisegna F, et al. Occupational Exposure to Solar UV Radiation of a Group of Fishermen Working in the Italian North Adriatic Sea. *Int J Environ Res Public Health* 2019 Aug 20; 16(16): pii: E3001. doi: 10.3390/ijerph16163001.
- 13) Mirabelli D, Kauppinen T. Occupational exposures to carcinogens in Italy: an update of CAREX database. *Int J Occup Environ Health* 2005 Jan-Mar; 11(1): 53-63.
- 14) Carøe TK, Ebbelhøj NE, Wulf HC, et al. Occupational skin cancer may be underreported. *Dan Med J* 2013 May; 60(5): A4624.
- 15) Gobba F, Modenese A, John SM. Skin cancer in outdoor workers exposed to solar radiation: a largely underreported occupational disease in Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019 Jul 2. doi: 10.1111/jdv.15768.
- 16) Alaguney ME, Yildiz AN, et al. Physicians' opinions about the causes of underreporting of occupational diseases. *Arch Environ Occup Health* 2019; 1-9.35.
- 17) Gaffuri E. Disparity between estimated numbers and reported cases of occupational cancer. *Scand J Work Environ Health* 1991; 17: 216-217.37.
- 18) Porru S, Carta A, Toninelli E, et al. Reducing the underreporting of lung cancer attributable to occupation: outcomes from a hospital-based systematic search in Northern Italy. *Int Arch Occup Environ Health* 2016; 89: 981-989.
- 19) Moldovan HR, Voidazan ST, John S M, et al. The Eastern European experience on occupational skin diseases. Make underreporting an issue? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(Suppl 4): 5-11.34.
- 20) Trakatelli M, Ulrich C, del Marmol V, et al. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in Europe: accurate and comparable data are needed for effective public health monitoring and interventions. *Br J Dermatol*. 2007 May; 156 Suppl 3: 1-7.

Corrispondenza: Alberto Modenese, c/o Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Via Campi 287 - 41125 Modena, Italy, Tel. +39 059 205 5475, alberto.modenese@unimore.it