



**INDUSTRIA SOLARIUM ED ATTREZZATURE PER L'ESTETICA**

I.SO ITALIA S.p.A.

Via G. Di Vittorio, 30 - 30029 S. Stino di Livenza (VE) Italy



TRADUZIONE E SINTESI

SCCP/0949/05

COMMISSIONE EUROPEA

Direttorato Generale Protezione Salute & Consumatori

Direttorato C - Salute Pubblica e Risk Assessment

C7 - Risk Assessment

**COMMISSIONE SCIENTIFICA SUI PRODOTTI PER I CONSUMATORI**

**SCCP**

**Parere su**

**EFFETTI BIOLOGICI DELLA RADIAZIONE ULTRAVIOLETTA RILEVANTI PER LA SALUTE CON  
PARTICOLARE RIGUARDO AI LETTINI ABBRONZANTI A SCOPO ESTETICO**

Adottato dalla SCCP

il 20 giugno 2006



## **INDICE**

- 1.       PREMESSE**
- 2.       TERMINI DI RIFERIMENTO**
- 3.       PARERE**
- 4.       COMMENTI RICEVUTI NELLA CONSULTAZIONE PUBBLICA**
- 5.       CONCLUSIONE**
- 6.       CONSIDERAZIONI DELLA MINORANZA**
- 7.       GLOSSARIO**
- 8.       RIFERIMENTI**
- 9.       RINGRAZIAMENTI**
- 10.      APPENDICE A: TECNICA PER LA DETERMINAZIONE DELLA IRRADIAZIONE VALUTATA IN**

**ERITEMA**



## 1. PREMESSE

La principale fonte di esposizione alla radiazione ultravioletta (UVR) è il sole, ma per alcuni individui un'intensa esposizione avviene da fonti artificiali tra le quali lettini da abbronzatura a scopo estetico, lampade industriali, saldatura ad arco e terapie mediche UVR.

Ci sono prove che la UVR può causare danni alla salute.

Nel contesto di una notifica in base alle procedure di sicurezza secondo l'Articolo 9 della Direttiva sui Bassi Voltaggi (LVD) 73/23/EEC<sup>1</sup>, è stato portato all'attenzione della Commissione Europea, da parte delle autorità spagnole, un difetto nello standard unificato Europeo EN 60335-2-27:1997<sup>2</sup>.

La LVD, una Direttiva di unificazione basata sull'Articolo 95 del Trattato della Comunità Europea (EC), regola l'immissione sul mercato di apparecchiature elettriche con voltaggio tra 50 e 1000 V (AC) e tra 5 e 1500 V (DC) rispetto alle problematiche di salute e di sicurezza. Secondo l'Articolo 95 (3) del Trattato EC la LVD si basa su un alto livello di protezione. Si presume che le apparecchiature elettriche che rispondano allo standard unificato Europeo secondo la LVD soddisfino i corrispondenti requisiti sulla salute e di sicurezza.

Il difetto sopramenzionato nello standard unificato Europeo EN 60335-2-27:1997, che è stato riferito alla

Commissione Europea, riguarda il fatto che lo standard non copre completamente gli aspetti sulla salute e di

sicurezza che devono essere considerati durante la fase di progettazione di un'apparecchiatura elettrica. In

particolare, esso non fornisce valori di limite alla massima effettiva irradiazione da radiazione ultravioletta per

i tipi di dispositivi di abbronzatura che rientrano nell'ambito dello standard.

In risposta alla notifica e dopo consultazione di esperti governativi degli Stati Membri nel gruppo di lavoro LVD ADCO i Servizi della Commissione hanno deciso di richiedere un parere scientifico dai "Componenti Scientifici Non-Esperti di Alimentazione".

Il parere scientifico sarà utilizzato per preparare un mandato dalla Commissione alle organizzazioni di standardizzazione riguardante:

- la revisione del sopramenzionato standard EN 60335-2-27:1997;



- l'allestimento o revisione degli standard relativi al prodotto che coprano i rischi di esposizione delle persone alla radiazione ultravioletta (UVR).

<sup>1</sup>Direttiva del Consiglio 73/23/EEC del 19 febbraio 1973 relativa ad apparecchiature elettriche destinate all'uso entro certi limiti di voltaggio (OJ L 77, 26.3.1973), Direttiva come modificata dalla Direttiva 93/68/EEC (OJ L 220, 30.8.1993.)

<sup>2</sup>EN 60335-2-27:1997 "Sicurezza dei dispositivi elettrici casalinghi e simili - Parte 2-27: Requisiti particolari per i dispositivi per l'esposizione cutanea alla radiazione ultravioletta ed infrarossa"

<sup>3</sup>Articolo 95 del Trattato EC, vedi: [www.europa.eu.int/eur-lex/en/treaties/selected/livre221.html](http://www.europa.eu.int/eur-lex/en/treaties/selected/livre221.html)

<sup>4</sup>"Gruppo di lavoro "Cooperazione amministrativa" nell'area della LVD, consistente dei rappresentanti della Sorveglianza del Mercato di tutti gli Stati Membri della Commissione Europea

## 2. TERMINI DI RIFERIMENTO

Si richiede ai componenti la commissione di rispondere alle seguenti domande in relazione ai lettini per abbronzatura a scopo estetico:

1. Quali sono le implicazioni generali sulla salute e la sicurezza (negative e positive) relative all'esposizione di persone alla radiazione ultravioletta (UVR)<sup>5</sup> ?
2. Quali sono le differenze tra i rischi associati all'esposizione di persone alla radiazione ultravioletta naturale e quelli da esposizione alla radiazione ultravioletta artificiale ? Quali sono le differenze riguardanti i rischi alla salute e alla sicurezza riguardo all'esposizione di persone alla radiazione ultravioletta rispettivamente alle componenti UV-A, UV-B e UV-C ?
3. Il valore di dose totale di UVR è l'unico parametro efficace sulla salute e la sicurezza riguardo ai rischi associati all'esposizione di persone sia alla radiazione ultravioletta naturale sia a quella artificiale ? Qual è la validità della legge di Bunsen-Roscoe<sup>6</sup> nel range delle irradiazioni e delle lunghezze d'onda associate all'esposizione di persone alla UVR sia naturale sia artificiale ?
4. Quali sono le implicazioni specifiche sulla salute e la sicurezza (negative e positive) relative all'esposizione di persone alla UVR da apparecchiature per abbronzatura a scopo estetico ?
5. Sono necessari valori limite all'irradiazione con UVR da fonti artificiali, in particolare da apparecchiature abbronzanti a scopo estetico riguardo alla salute e alla sicurezza ? E' necessario dare valori differenti per l'irradiazione rispettivamente con radiazione UV-A, UV-B e UV-C ? Se è così, si chiede di specificare i valori limite per l'irradiazione con UVR artificiale sopra i quali compariranno effetti avversi per la salute. Quali sono le incertezze di questi valori limite ?
6. Si chiede di specificare i valori limite della dose totale di radiazione UV-A, UV-B e UV-C artificiale sopra ai quali compariranno effetti avversi sulla salute, tenendo conto del fototipo cutaneo, dell'intensità dell'esposizione, della durata dell'esposizione e delle incertezze associate.

**Documenti di supporto:**



- Spanish formal objection against European harmonised standard EN 60335-2-27
  - [ICNIRP statement \(2003\)](http://www.icnirp.org/documents/sunbed.pdf) (<http://www.icnirp.org/documents/sunbed.pdf>)
  - [WHO guidance brochure: artificial tanning sunbeds \(2003\)](http://www.who.int/uv/publications/en/sunbeds.pdf)  
(<http://www.who.int/uv/publications/en/sunbeds.pdf>)
  - ESA (European Sunlight Association) Position paper
  - [ESA \(European Sunlight Association\) frequently asked questions](http://www.europeansunlight.org/test/esa/html/faq.htm)  
(<http://www.europeansunlight.org/test/esa/html/faq.htm>)
  - [NRPB: Health effects from Ultraviolet Radiation V13 No.1 2002](http://www.nrpb.org/publications/documents_of_nrpb/pdfs/doc_13_1.pdf)  
([http://www.nrpb.org/publications/documents\\_of\\_nrpb/pdfs/doc\\_13\\_1.pdf](http://www.nrpb.org/publications/documents_of_nrpb/pdfs/doc_13_1.pdf))
  - [NRPB: Advice on Protection Against Ultraviolet Radiation V13 No.3 2002](http://www.nrpb.org/publications/documents_of_nrpb/pdfs/doc_13_3.pdf)  
([http://www.nrpb.org/publications/documents\\_of\\_nrpb/pdfs/doc\\_13\\_3.pdf](http://www.nrpb.org/publications/documents_of_nrpb/pdfs/doc_13_3.pdf))
- 

<sup>5</sup> La Commissione Internazionale sull'Illuminazione (CIE) definisce la radiazione ultravioletta (UVR) come radiazione ottica tra 100 e 400 nm. La regione dello spettro è divisa in tre regioni fotobiologiche: UVC (100-280 nm), UVB (280-315 nm) e UVA (315-400 nm)

<sup>6</sup> La legge di Bunsen-Roscoe (legge della reciprocità) afferma che un determinato effetto biologico è direttamente proporzionale alla dose totale di energia indipendentemente dal regime di somministrazione. La dose è il prodotto della intensità e della durata dell'esposizione. (v. testo).

#### *Organizzazioni nazionali ed internazionali che contribuiscono alla discussione*

- ICNIRP - International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (<http://www.icnirp.org>)
- WHO - World Health Organization (<http://www.who.int>)
- IARC - International Agency for Research on Cancer (<http://www.iarc.fr>)
- UNEP - United Nations Environment Programme ([http://www.unep.org/PDF/Solar\\_Index\\_Guide.pdf](http://www.unep.org/PDF/Solar_Index_Guide.pdf))
- NRPB - National Radiological Protection Board (UK) (<http://www.nrpb.org>)
- SSK – Strahlenschutzkommission (Germany) (<http://www.ssk.de>)
- IMM – Institute of Environmental Medicine (Sweden) (<http://www.imm.ki.se>)
- EPA - U.S. Environmental Protection Agency (US) (<http://www.epa.gov>)
- FDA - U. S. Food and Drug Administration (US) (<http://www.fda.gov>)
- NIES - National Institute for Environmental Studies (JP) ([www@nies.go.jp](http://www@nies.go.jp))
- List of experts provided by ESA (European Sunlight Association)

### 3. PARERE



1. Lo scopo estetico dell'uso di un lettino per abbronzatura è quello appunto di ottenere un'abbronzatura (simile a quella da esposizione solare, N.d.T.). L'effetto abbronzante è stato dimostrato e quantificato in uno studio che aderì ad un protocollo della Food and Drug Administration (FDA, Caswell, 2000) con 3 esposizioni settimanali per 8 settimane. Un effetto significativo di abbronzatura fu evidente dopo 6 esposizioni ed il livello di abbronzatura aumentò gradualmente durante il periodo di 8 settimane di valutazione. Un altro studio, con 2 esposizioni settimanali per 6 settimane, fu dimostrativo dell'abbronzatura (Ruemeger ed al., 2002).

I lettini per abbronzatura commerciali furono sviluppati negli anni '70 e raggiunsero un impiego diffuso negli anni '90. Così, gli effetti completi sulla salute dell'abbronzatura artificiale non sono ancora conosciuti. Ci vorranno molti anni prima che l'aspetto effettivo del ruolo dei lettini per abbronzatura nell'indurre tumori cutanei divenga pienamente evidente, a causa del lungo periodo di induzione di questa malattia.

In questo Parere, il termine "lettino per abbronzatura" si riferisce a tutti i tipi di dispositivi UV per abbronzatura a scopo estetico.

Le sei domande poste nei Termini di Riferimento sono state affrontate anche da van der Leun e Forbes (2005).

## 1. Quali sono le implicazioni generali sulla salute e la sicurezza (negative e positive) relative all'esposizione di persone alla radiazione ultravioletta (UVR) ?

### 1.1 Effetti Negativi 1.1.1 Acuti

#### Cute

L'esposizione della cute alla UVR solare (circa 295-400 nm) risulta in infiammazione (eritema, scottatura solare) che è di solito massima circa 24 ore dopo (Farr ed al. 1988). Questa risposta è indotta soprattutto dalla sua componente UVB (circa 295-315 nm) (vedi sezione 2(b).1) ed è associata ad aumento del flusso ematico (Youn ed al., 1985), aumentata sensibilità agli stimoli termici e meccanici (Harrison ed al., 2004), infiltrato infiammatorio dermico (Gilchrest ed al.1983; Hawk ed al. 1988) ed alla presenza di cheratinociti apoptotici noti come "sunburn cells" (Sheehan e Young, 2002). La sensibilità individuale all'eritema può essere stabilita determinando la minima dose eritema (MED) la quale aumenta con il tipo cutaneo, come illustrato nella Tabella 1, ma la MED non è predittiva del tipo cutaneo perché esiste una considerevole variabilità della MED entro i tipi differenti di pelle bianca (Harrison e Young, 2002). Entro alcuni giorni di esposizione solare alla UVR compare una melanogenesi ritardata (abbronzatura) che è dipendente dal tipo cutaneo e, come l'eritema, è provocata principalmente dalla radiazione UVB. Ciò risulta dalla sintesi della melanina nei melanociti: cellule specializzate nel produrre pigmento nell'epidermide che trasferiscono melanina ai cheratinociti. Molte persone si espongono alla UVR, sia dal sole sia dai lettini per abbronzatura, al solo scopo di ottenere un'abbronzatura che diventa più intensa con ripetute esposizioni. Questa ripetuta esposizione risulta anche in ispessimento dell'epidermide, soprattutto lo strato corneo, lo strato di cellule



more più esterno, il chè risulta nella cute di aspetto secco. La componente UVA della UVR solare da un contributo relativamente piccolo all'eritema e all'abbronzatura (vedi sezione 2(b),1). Una abbronzatura da UVB è protettiva contro l'eritema ma il livello di fotoprotezione è modesto ed equivalente ad uno schermo solare con un fattore di protezione solare (SPF) di 2 - 3 (Agar e Young, 2005). Tuttavia, le abbronzature indotte soprattutto da UVA non sono fotoprotettive contro l'eritema (Gange ed al. 1985) L'esposizione UVR, in particolare UVA, risulta in un transitorio immediato scurimento pigmentario (IPD) la cui funzione non è nota (Routaboul ed al. 1999).

**Tabella 1: Una classificazione dei fototipi cutanei basata sulla suscettibilità all'ustione solare, unita alle MED indicative da attendersi dopo esposizione UV su cute non acclimatata.**

Fototipo cutaneo	Suscettibilità all'ustione solare	Tipologia di possibile abbronzatura	Classi di individui	N° di SED <sup>s</sup> per 1 minima dose eritema (MED)
I	Alta	Nessuna	Melano - compromessa	1- 3
II	Alta	<b>Scarsa</b>		
III	Moderata	Media	Melano - competente	3 - 7
IV	Bassa	Scura		
V	Molto Bassa	Cute bruna naturale	Melano - protetta	7 - > 12
VI	Scarsissima	Cute nera naturale		

§L'unità di radiazione che induca eritema è la Standard Erythema Dose (SED), dove 1 SED è equivalente ad una esposizione radiante efficace in eritema di 100 Jm<sup>-2</sup> (CIE 1998). Si richiede una esposizione di circa 3 SED per produrre appena un minimo eritema in una cute bianca non acclimatata dei più comuni tipi cutanei nord europei (Harrison & Young, 2002). Una esposizione di 5-8 SED risulterà in una ustione moderata e 10 SED o più in una ustione solare bollosa e dolorosa.

L'esposizione alla UVR solare può aggravare certe malattie cutanee come il lupus eritematoso e il pemfigo (Morison ed al.,1999) ed indurre fotosensibilizzazione con i farmaci sistemici e topici che assorbono UVR, comunemente usati (Ferguson ed al., 1999). Inoltre, vi è un vasto gruppo di fotodermatosi per la UVR e la radiazione visibile acquisite o genetiche, che vanno oltre lo scopo di questo documento.

L'esposizione della cute alla UVR può sopprimere l'immunità cellulo-mediata quando valutata con la sensibilizzazione (Kelly ed al., 2000) e lo scatenamento (Moyal e Fourtanier, 2003) della risposta alla



ipersensibilità da contatto (CHS). Una singola esposizione sub-eritematosa di radiazione simil solare (SSR) sopprime l'induzione (sensibilizzazione) della risposta alla ipersensibilità da contatto nei tipi cutanei I e II (Kelly ed al., 2000) ma l'esposizione a livelli da eritema è necessaria per sopprimere lo scatenamento della reazione (Moyal e Fourtanier, 2003). Si ritiene che la soppressione della immunità cellulo-mediata abbia un ruolo nei tumori e nelle infezioni cutanee, p.es. Infezioni da Herpes simplex, indotte dalla UVR.

Gli effetti clinici dell'esposizione alla UVR, sia a breve sia a lungo termine, sono sottesi da molti eventi molecolari e cellulari (Matsumura e Ananthaswamy, 2002). Il danno indotto da UVR nel DNA dell'epidermide, soprattutto i dimeri ciclobutano pirimidina (CPD), è considerato responsabile di molti effetti avversi della UVR solare, inclusa l'immunosoppressione, e si può dimostrare nella cute immediatamente dopo l'esposizione alla UVR a livelli da eritema o sub-eritematosi (Young ed al., 1998). L'integrità del DNA è mantenuta da complessi processi di riparazione e dalla eliminazione p53 mediata delle cellule danneggiate mediante l'apoptosi (formazione di "cellule da ustione solare"). Si ritiene che il fallimento di questi processi esiti nel cancro cutaneo (Matsumura e Ananthaswamy, 2002). Anche gli effetti sulle membrane così come sul DNA contribuiscono al danno cutaneo indotto dalla UVR. I cromofori cellulari di membrana e citoplasmatici sono attualmente sconosciuti. Vi sono prove importanti che anche la fotoisomerizzazione dell'acido trans-urocanico nello strato corneo (UCA) nella forma cis svolga un ruolo importante nella immunosoppressione. L'esposizione acuta a UVR a livelli di eritema o ripetuta a livelli sub-eritematosi esita in una perdita delle cellule di Langherans che presentano l'antigene epidermico (Novakovic ed al., 2001).

## Occhio

L'occhio è un organo complesso multistrato che riceve la radiazione visibile sulla retina. Gli strati intermedi attenuano la UVR in differente misura e perciò proteggono la retina dal danno da UV. La cornea più esterna assorbe gli UVC ed una parte sostanziale degli UVB, ulteriormente attenuata dal cristallino e dall'umor vitreo di fronte alla retina. La componente UVA è attenuata molto meno dalla cornea ma è attenuata dalle strutture interne cosicchè non raggiunge la retina (Slinney, 2001; Roberts, 2001; Johnson, 2004).

L'unico effetto clinico acuto della UVR sull'occhio è la fotocheratite conosciuta anche come "snow blindness" o "welder's flash" (da esposizione solare su terreno innevato o da uso di apparecchi per saldatura - N.d.T.)

(Slinney, 2001; Roberts, 2001; Johnson, 2004). E' una condizione dolorosa transitoria di infiammazione





causata dal danno indotto da UVC e UVB all'epitelio corneale. Di solito appare 6-12 ore dopo l'esposizione e si risolve entro 48 ore. In un certo qual modo si può considerare come l'ustione solare dell'occhio.

### 1.1.2 Cronici

#### Tumori cutanei

Una monografia della IARC sulla radiazione solare e ultravioletta classifica la radiazione solare come "cancerogena" per l'uomo (Gruppo 1) gli UVA e UVB e l'impiego di lettini per abbronzatura come "probabilmente cancerogeni" per l'uomo (Gruppo 2°) (IARC, 1992).

#### Non-melanoma

L'esposizione solare è riconosciuta come il principale fattore ambientale nello sviluppo del carcinoma a cellule basali (BCC) e del carcinoma squamoso (SCC) che formano la maggior parte dei tumori cutanei (IARC, 1992). Queste lesioni esitano in un grande livello di morbilità con una mortalità soltanto occasionale dal poco frequente SCC metastatico. La UVR è anche associata con le cheratosi attiniche (AK) che si possono considerare come lesioni precancerose del SCC.

Le prove riguardanti la UVR in queste lesioni sono state soprattutto ecologiche (riviste da Armstrong e Krickler, 2001), supportate da studi sul topo nel caso del SCC (de Gruijl, 1995). Più recentemente, un ruolo per la UVR è stato supportato dalla presenza di "mutazioni firma" per la UVR nei tumori (Brash ed al., 1996). Il tipo cutaneo è una importante componente del rischio di BCC e SCC nei tipi cutanei I e II, a rischio maggiore rispetto ai tipi cutanei III e IV, essendo il rischio minimo nei tipi cutanei V e VI. Il SCC è associato con l'esposizione cronica alla UVR ed è più comune nei soggetti con attività all'aperto. Vi sono prove che il BCC sia associato ad una esposizione intermittente (Kriker ed al., 1995). Molti registri tumori non registrano il BCC ed il SCC. Il melanoma è stato registrato da molti anni e ci sono prove che il tasso di incidenza sia aumentato sostanzialmente in Europa (Boyle ed al., 2004). I dati dal registro dei tumori cutanei del Trentino, Italia, mostrano un tasso di incidenza di 88 su 100.000 per il BCC e di 29 su 100.000 per il SCC nel periodo 1933-1998 in confronto a 14 su 100.000 per il melanoma (Boi ed al., 2003).

#### Melanoma

Anche se molto meno comune del BCC e del SCC, il melanoma è la principale causa di morte da tumori cutanei. Sono stati stimati 35.000 casi di melanoma diagnosticati in Europa nel 2000 con 9000 decessi (Boyle ed al., 2004). L'esposizione solare è dichiarata come la maggior causa ambientale del melanoma (IARC, 1992; Donawho ed al., 1994 Armstrong e Krickler, 1993) ed il rischio di melanoma dipende



dall'interazione tra esposizioni ambientali ed i geni che ne determinano la sensibilità. Il melanoma è raro tra le popolazioni nere (Parkin ed al., 1997).

Non c'è dubbio che la colorazione della cute e l'esposizione solare sono potenti fattori di rischio di melanoma. Le cifre sull'incidenza nel mondo mostrano che il rischio per gli individui è massimo dove persone di cute chiara vivono alle basse latitudini come l'Australia e la Nuova Zelanda (Parkin ed al., 1997; Bulliard, 2000). Nelle aree del mondo dove persone di cute chiara e scura vivono ad alti livelli di esposizione UV, come le Hawaii, allora il rischio per la gente di cute chiara è molto maggiore rispetto ai loro vicini di cute più scura (Chuang ed al. 1999). In Europa ci sono variazioni nell'incidenza che riflettono l'interazione tra la colorazione cutanea e la latitudine, perché il picco di incidenza è nel nord, in nazioni come la Svezia, dove popolazioni di cute chiara vivono all'aperto ed hanno occasioni di vacanze soleggiate al sud, o la Svizzera dove popolazioni di cute chiara vivono a grandi altitudini (Parkin ed al., 1997). Così, nel periodo 1996-98 i tassi di incidenza (European Standard Rates) nelle donne sono stati riferiti essere di 17 su 100.000 in Svizzera 6 su 100.000 in Spagna e 16 su 100.000 in Svezia (de Vries e Coebergh, 2004).

In senso generale, sarebbe ragionevole concludere che i rischi di melanoma sono così bassi nelle popolazioni di cute nera che i suggerimenti di protezione solare dovrebbero essere diretti solo verso le persone di cute bianca. La difficoltà è che il colore cutaneo è una variabile continua piuttosto che discontinua. Alcune popolazioni Asiatiche hanno una grande tendenza alle ustioni ed all'interno di gruppi di cute bianca vi è una sensibilità all'ustione solare e al melanoma che è correlata al colore della cute ed al fatto che vi siano o meno lentiggini. Dati da molti studi caso-controllo hanno stabilito che caratteristiche fenotipiche associate alla vulnerabilità al sole costituiscono fattori di rischio per il melanoma. Gandini ed al. (2005a) le ha recentemente riassunte in una meta-analisi di 60 studi. Le sue conclusioni furono che il tipo cutaneo I (rispetto al IV) è associato ad un Rischio Relativo (RR) di 2.1 per il melanoma (95% CI 1.7-2.6), laddove il tipo cutaneo I è la cute che si ustiona sempre e non si abbronzia mai ed il tipo cutaneo IV è la cute che non si ustiona mai. Una alta densità di lentiggini è associata con un RR=2.1 (95% CI 1.8-2.5), il colore degli occhi (Blu cfr. Scuri: RR=1.5, 1.3-17) e il colore dei capelli (Rossi cfr. Scuri: RR=3.6, 2.6-5.4). Pertanto, qualunque sia l'origine etnica degli Europei, in termini di tipo cutaneo, i consigli sanitari dovrebbero essere diretti a quelle persone che hanno la tendenza a ustionarsi piuttosto che ad abbronzarsi, a quelle che hanno lentiggini e a quelle con capelli chiari (soprattutto rossi). E' chiaro dal livello di questi fattori di rischio che il rischio relativo è significativo ma il rischio assoluto associato a queste caratteristiche fenotipiche è relativamente piccolo nelle nazioni Europee con tassi di incidenza annui che variano da 5 e 17 su 100.000 (European Standardised Rates) (de Vries e Coebergh, 2004). La prevalenza di individui con questi fattori di rischio varia notevolmente tra le popolazioni. In uno studio su donne sane nel Regno Unito, l' 8% aveva capelli chiari e il 6% aveva un alto numero di lentiggini sul dorso (Bertram ed al., 2002).

Il rischio di melanoma è anche più grande nei pazienti con numerosi nei melanocitici sia banali sia clinicamente atipici, laddove un neo atipico è definito come una lesione di 5 o più millimetri di diametro, con un margine irregolare o mal definito e pigmentazione variabile. Numerosi studi caso-controllo hanno



affrontato questo problema ed una seconda meta-analisi di Gandini d al. (2005b) ha mostrato che il numero di nei comuni si è confermato come un importante fattore di rischio per melanoma con un rischio sostanzialmente aumentato associato alla presenza di 101-120 nei in confronto a < 15 (pooled RR=6.9; 95% CI: 4.6-10.3), come pure il numero di nei atipici (RR=6.4; 95% CI 3.8-10.3; per 5 in cfr. a 0). Gli studi su gemelli hanno fornito forti prove che il numero di nei è determinato geneticamente (Wachsmuth ed al., 2001; Zhu ed al., 1999; Easton ed al., 1991) e l'associazione del fenotipo con il rischio di melanoma implica perciò la presenza di geni del neo, i quali sono anche geni a bassa penetranza della suscettibilità al melanoma. Così le persone con questo fenotipo del neo atipico hanno un rischio aumentato per il melanoma, il quale è significativamente più alto di quello associato ai capelli rossi alle lentiggini. La prevalenza di questo fenotipo varia anche tra le popolazioni ma è stato riferito nel 2% degli individui nel Regno Unito (Bataille ed al., 1996).

I fenotipi sovramenzionati sono geneticamente determinati e perciò non sorprende che la storia familiare sia un fattore di rischio per il melanoma. Il melanoma familiare è stato oggetto di comunicazioni nel 19° secolo nel Regno Unito (Norris, 1820), ed una importante anamnesi familiare di melanoma è il più importante fattore di rischio per il melanoma (Kefford ed al., 1999). Qualunque anamnesi familiare di melanoma è connessa ad un raddoppiamento del rischio per i parenti vicini. Uno studio sul database della popolazione dello Utah stima il rischio per i parenti di primo grado dei casi di melanoma essere 2.1 (95% CI .4-2.9). Uno studio simile sul Registro Tumori Svedese ha stimato che il rapporto di incidenza standardizzato per il melanoma è 2.4 (95% CI 2.1-2.7) per i figli se n genitore ha avuto il melanoma, 3.0 (95% CI 2.5-3.5) per un fratello affetto e 8.9 (95% CI 4.3-15.3) se un genitore ed un fratello siano stati entrambi affetti. Il rapporto più elevato è stato 61.8 (95% CI 5.8-2272) per i figli quando un genitore ha avuto melanomi multipli (Hemminki ed al., 2003). Tali distribuzioni del rischio sono indicativi di una significativa componente ereditaria, che è con altissima probabilità ereditata come un trait autosomico dominante a penetranza incompleta. Il rischio di melanoma aumenta con l'età anche se in Europa la curva di distribuzione secondo l'età è relativamente piatta e in Europa l'incidenza è comunemente più alta nelle donne rispetto agli uomini (Parkin ed al., 1977).

L'esposizione solare è chiaramente il maggior fattore ambientale di rischio per il melanoma come discusso in precedenza. Una terza meta-analisi riferita da Gandini ed al. (2005c) ha sostenuto le conclusioni di molti studi caso-controllo sul fatto che l'esposizione solare rimane il fattore di rischio ambientale maggiormente predittivo per il melanoma (random effects model RR=1.6 (95% CI 1.3-2.0) e che le scottature solari, specialmente nell'infanzia sono un significativo fattore di rischio, anche se vi è molta eterogeneità tra gli studi. Un modello di effetti random ha suggerito un effetto altamente significativo per la scottatura solare a qualsiasi età (RR=2.0 95% CI 1.7-2.4). L'analisi cumulativa non ha fornito prove per un effetto causale dell'esposizione cronica solare sul rischio di melanoma, RR=1.0 (95% CI 0.9-1.0). Un ulteriore prova su di un ruolo dell'esposizione solare nel melanoma viene da studi sulla penetranza del gene CDKN2A di suscettibilità al melanoma in cui c'era evidenza di una interazione tra i geni di suscettibilità e la latitudine di residenza per cui la penetranza era la più alta nelle famiglie con mutazioni CDKN2A della linea germinale che vivevano in Australia rispetto a quelle dell'Europa (Bishop ed al., 2002).



Una meta-analisi, che incorporava la latitudine, mostrava che gli indicatori fenotipici di eccessiva esposizione solare (rappresentanti l'interazione gene/ambiente) negli individui di cute chiara sono fattori di rischio per il melanoma (Gandini ed al., 2005a). Lesioni maligne e pre-maligne erano associate con un RR=4.3 (2.8-6.6) e con indicatori di danno attinico con RR=2.0 (1.2-3.3). Ciò è da notare nonostante a carenza di prove epidemiologiche da studi caso-controllo della esposizione cronica al sole come un fattore di rischio per il melanoma.

In sintesi, vi è forte evidenza che eccessiva esposizione solare è elemento causale del melanoma. Permane l'evidenza che la modalità di esposizione sia importante, p.es. intermittente, anche se l'osservazione in alcuni studi che il danno cutaneo attinico è un fattore di rischio fornisce alcune prove che anche le sovraesposizioni croniche sono elemento causale in alcuni pazienti. L'evidenza è anche forte che l'eccessiva esposizione solare aumenta il rischio di melanoma in coloro che hanno una importante anamnesi familiare. Vi è un punto di vista emergente, basato su studi epidemiologici e biologiche via più di una via per arrivare al melanoma: una associata ad una bassa o intermittente esposizione solare e per la quale nei numerosi sono un fattore di rischio ed un'altra associata a sovraesposizioni croniche (Whiteman ed al.,2003). Tutti i fattori di rischio sovramenzionati sono fattori di rischio indipendenti negli studi caso-controllo individuali e perciò la presenza di fattori di rischio multipli in un individuo aumenta il rischio relativo di melanoma.

Si ritiene che l'educazione sanitaria sia efficace al massimo quando indirizzata verso i soggetti a maggior rischio. Perciò la comunicazione sui rischi da UVR ai cittadini Europei è probabilmente diretta al meglio verso coloro che abbiano fattori di rischio ben definiti (p.es. anamnesi familiare, cute chiara e nei multipli). Vi è la necessità di comunicare questi argomenti complessi ai cittadini Europei in un modo che sia facilmente compreso.

### **Fotoinvecchiamento**

L'esposizione della cute alla UVR risulta in un invecchiamento cutaneo indotto dalla UVR noto come fotoinvecchiamento, il quale appare molto evidente quando si confrontino sedi normalmente esposte al sole (il volto) con quelle protette (le natiche). I sintomi clinici del fotoinvecchiamento includono le rughe, la lassità e le alterazioni della distribuzione della pigmentazione (Glogau, 1996). Il fotoinvecchiamento è considerato nascere almeno parzialmente dall'induzione delle metall-proteinasi della matrice (MPP) che degradano il collagene, la principale proteina strutturale del derma (Fisher ed al.,2002). Il fotoinvecchiamento, valutato dall'elastosi, è un indicatore del rischio di tumore cutaneo non melanoma (Kricker ed al.,1991).



## Effetti sull'occhio

Vi sono prove epidemiologiche che l'esposizione all'UVR solare aumenti il rischio di cataratta del cristallino, di modifiche capsulari anteriori del cristallino e di pterigio (Johnson, 2004). Gli studi a breve termine in vivo ed ex vivo sul cristallino di mammifero (Pitts ed al., 1977; Merriam ed al. 2000; Oriowo ed al., 2001) ed uno studio a lungo termine in vivo (Jose e Pitts, 1985) hanno indicato che la parte UVB dello spettro solare è con la maggior probabilità la responsabile di qualsiasi effetto cronico che la UVR solare ha sul cristallino. Vi è anche la prova epidemiologica che l'esposizione alla UVR solare risulta nel melanoma oculare, soprattutto da uno studio in Australia (Vajdic ed al. 2002) che ha mostrato che il melanoma della coroide e del corpo ciliare sono associati positivamente con il tempo trascorso all'aria aperta nel week-end con un OR sino a 1.8 (95% CI 1.1-2.8) ed un  $p=0.01$  per il trend. Diversamente dal melanoma della cute non vi è un gradiente con la latitudine per il melanoma oculare (Vajdic ed al., 2002), il che può essere dovuto al fatto che a dose di UVR all'occhio è probabilmente determinata dalla UVR dal cielo all'orizzonte che è meno influenzata dalla latitudine.

## 1.2 Effetti Positivi

L'esposizione alla UVR solare dà inizio alla sintesi di vitamina D, nella cute, la quale è essenziale per l'integrità muscolo-scheletrica (Vieth, 2005) e vi sono prove che moltissime persone sono insufficienti in vitamina D (Holick, 2005). Il rachitismo, diffuso nelle città industrializzate dell'Europa del 19° secolo, viene sempre più diagnosticato nelle popolazioni delle minoranze etniche nel Nord e nel Sud Europa e può essere attribuito alla carenza di vitamina D (Pedersen, 2003; Yeste e Carrascossa, 2003; Ladhani ed al., 2004; Mallet ed al., 2004). Vi sono anche prove emergenti, anche se principalmente ecologiche (p.es. per



associazione), che la vitamina D sia importante in altri aspetti della salute come la prevenzione delle malattie autoimmuni (Ponsonby ed al., 2005) e di numerose neoplasie maligne interne (Berwick e Kesler, 2005; Giovanucci ed al., 2006). Vi sono anche dati recenti che suggeriscono che la Vitamina D sia importante nel migliorare i risultati nella cura dei tumori (Chen e Holick, 2002; Zhou ed al., 2005).L'esposizione al sole può quindi avere benefici effetti diffusi ma sembra probabile che questi effetti benefici si potrebbero anche produrre con l'assunzione orale di Vitamina D. Tuttavia, il ruolo della vitamina D nella salute extra-scheletrica, insieme con l'associazione con l'esposizione alla UVR rimae un'area molto controversa e sono necessari più dati per una discussione informata.

**2(a) Quali sono le differenze tra i rischi associati all'esposizione di persone alla radiazione ultravioletta naturale e quelli da esposizione alla radiazione ultravioletta artificiale ?**

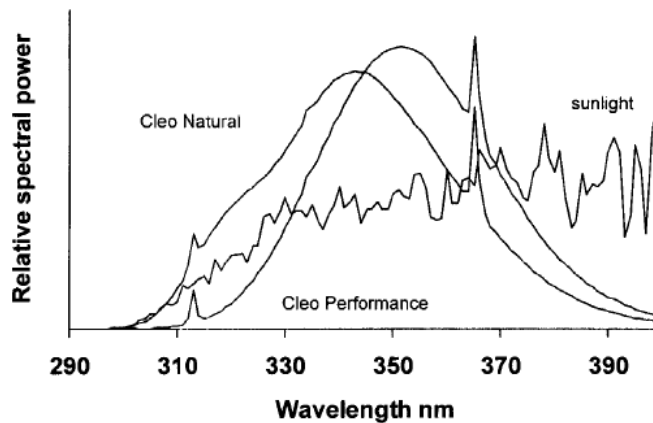
Non vi sono differenze fisiche nel tipo di radiazione tra la UVR naturale ed artificiale di per sé. Tuttavia, ci sono importanti differenze nella distribuzione dello spettro e nelle irradiazioni assolute e relative della UVR tra il sole e le sorgenti artificiali, e tra le differenti sorgenti artificiali come illustrato nella Figura 1. Non vi è uno spettro solare standard perché questo si modifica secondo fattori come le stagioni, la latitudine e il momento della giornata. Da un punto di vista fisico, l'emissione UV dal sole è soprattutto entro il range UVA. Gli spettri di emissione artificiale sono differenti dagli spettri dell'emissione solare da un punto di vista fisico.

E' relativamente facile confrontare i rischi acuti di esposizione alla UVR naturale e artificiale, che sono simili, e i cui dettagli sono discussi nella Sezione 4. E' molto più difficile confrontare gli effetti cronici i quali, nel sole, dipendono anche dall'andamento dell' esposizione.



(luce solare - N.d.T.) Misurata in Melbourne (38° S) al mezzogiorno solare il 17 Gennaio 1990. Le misure sono state fatte nel Laboratorio Australiano di Radiazioni con uno "Spex 1680B double monochromator" con una risoluzione di 1 nm.

**Figura 1 Spettro di emissione della UVR solare e di due lampade abbronzanti (i) Cleo natural e (ii) Cleo performance**



I dati sul rischio di tumori cutanei associati alle sorgenti artificiali di UVR (vedi sezioni 4) sono pochi in confronto a quelli relativi alla esposizione solare. Inoltre gli studi sulle apparecchiature abbronzanti sono spesso poco informativi a causa del piccolo numero di casi e di controlli, ed il basso impiego delle apparecchiature. Vi sono anche grandi difficoltà nel raccogliere dati adeguati di esposizione a causa di errori nel recupero dati e nella mancanza di conoscenza da parte dell'utilizzatore del tipo di UVR emessa dalle apparecchiature. Molti studi perciò hanno registrato solamente se un dispositivo per abbronzatura sia stato utilizzato "alcune volte" o "mai" cosicché la possibilità di affrontare gli effetti della dose o dell'età è limitata.

Inoltre, gli utilizzatori dei dispositivi di abbronzatura sono spesso coloro che si espongono al sole frequentemente ed è probabile che gli studi caso-controllo siano gravemente alterati. Sono alcuni dati pubblicati sigli effetti medici delle sorgenti artificiali di UVR. Anche se la dose di UVR è notevolmente



inferiore di quella alla quale gli utilizzatori di dispositivi per abbronzatura sono potenzialmente esposti, tali studi hanno effettivamente il merito di una stima di dose molto più accurata.

La foto(chemio)terapia è utilizzata nel trattamento di malattie cutanee. L'uso di psoralen più UVA (PUVA) per trattare la psoriasi è noto provocare tumori cutanei (Stern e Laird, 1994) ma la PUVA è nel meccanismo completamente differente da UVA e UVB e perciò non è rilevante per la discussione corrente. Nello studio di coorte sulla PUVA riportato da Stern negli Stati Uniti, non c'era nessun effetto aggiuntivo distinguibile dall'esposizione a UVB (Stern e Laird, 1994). In uno studio di pazienti psoriasici trattati con catrame e UVB negli anni '50 seguiti per 25 anni non c'era un aumentato rischio dimostrabile di tumori cutanei ma il numero di pazienti trattati era relativamente piccolo (280) (Pitelkow ed al., 1981) In uno studio ancora più piccolo di 195 pazienti tedeschi psoriasici trattati con UVB a banda larga (n=69) o stretta (n=126) dal 1994 al 2000 solo un caso di tumore cutaneo è comparso dal 2004. Si trattava di un melanoma in situ che si è sviluppato nello stesso anno in cui fu iniziata la terapia a banda stretta UVB (Weisher ed al., 2004). Uno studio in Scozia con un periodo mediano di follow up di 4 anni ha dimostrato un piccolo aumento nel BCC dopo trattamento con fototerapia UVB a banda stretta (Man ed al., 2005).

Nel complesso, i rischi di tumori cutanei dall'uso medico della UVR artificiale (in assenza di fotosensibilizzanti) appaiono essere piccoli ma i dati sono pochi e la dose alla quale i pazienti sono esposti tendono ad essere significativamente più piccoli di quella cui sono esposti potenzialmente gli utilizzatori di lettini da abbronzatura commerciali. E' probabile, in base alla nostra conoscenza dei tumori cutanei e della UVR solare, che il rischio di tumori cutanei attribuibili alla UVR artificiale sarà maggiore in quelli che sono geneticamente suscettibili come coloro che hanno cute chiara.

Le luci di casa emettono quantità importanti di UVR (Sayre ed al., 2004) e parecchi studi caso-controllo hanno affrontato il rischio di melanoma associato a tale esposizione. I primissimi studi suggerirono un elevato rischio associato all'esposizione a luci fluorescenti sul lavoro (Beral ed al., 1982) ma tutti i successivi studi non riuscirono ad identificare tale rischio (Osterlind ed al., 1988; Rigel ed al., 1983; Walter ed al., 1992; Holly ed al., 1995).

## **2(b) Quali sono le differenze riguardanti i rischi alla salute e alla sicurezza riguardo all'esposizione di persone alla radiazione ultravioletta rispettivamente alle componenti UV-A, UV-B e UV-C ?**

Coblenz introdusse il concetto di regioni spettrali UVA, UVB e UVC al Secondo Congresso Internazionale sulla Luce a Copenhagen nel 1932. Queste regioni furono determinate in base alle proprietà di trasmissione di tre comuni filtri in vetro: un filtro di bario-silice definì gli UVA (315-400 nm); un filtro di bario-silice-pyrex gli UVB (280-315 nm) e un filtro in pyrex definì gli UVC (lunghezza d'onda più corte di 280 nm). Così la base di queste dimensioni ha le radici nella fisica e non nella biologia anche se queste definizioni sono state molto





utili in biologia. Anche se queste sono definizioni ufficiali della Commission Internationale de l'Eclairage (CIE), altre autorità soprattutto nelle scienze biologiche e cliniche, usano differenti definizioni come gli UVA (320-400 nm), UVB (290-320 nm) e UVC (190-280 nm). Più recentemente i termini UVA-I (340-400 nm) e UVA-II (315-340 nm) sono entrati nell'uso a causa di una migliore comprensione delle differenze dei meccanismi tra gli UVB e gli UVA. Nel meccanismo gli UVA-II sono simili agli UVB in cui la molecola target (p.es. il DNA) è alterata direttamente dal suo assorbimento di energia da UVR. Al contrario le reazioni UVA-I tendono a causare danno indiretto alle molecole target attraverso i prodotti di reazione dell'ossigeno (ROS) generate dall'assorbimento della UVR da parte di altre molecole.

### 2(b).1 Effetti acuti

La dipendenza dalla lunghezza d'onda di un dato effetto fotobiologico è dimostrata dal suo spettro di azione che dipende da una varietà di fattori ma è basata sullo spettro di assorbimento dei cromofori (biomolecole che assorbono la UVR) e sulle proprietà ottiche della cute. La spettroscopia e gli studi con differenti sorgenti ad ampio spettro mostra che la radiazione UVB è molto più efficace di quella UVA per la maggior parte degli effetti acuti studiati nella cute umana. Tra questi l'eritema (Anders ed al., 1995); CIE 1998; Young ed al., 1998), la pigmentazione ritardata (Parrish ed al., 1982), il fotodanneggiamento del DNA (Young ed al., 1998) e la fotoisomerizzazione UCA (McLoone ed al., 2005). In generale, la UVB è di un ordine di grandezza da 3 a 4 volte più efficace per unità di dose fisica ( $J/cm^2$ ) della radiazione UVA, ma questa differenza dipende dal rapporto lunghezza d'onda/ampiezza di banda che viene messo a confronto. Gli spettri d'azione per l'immunosoppressione nella cute umana non sono disponibili. La UVB è noto essere immunosoppressiva ma il ruolo degli UVA non è ancora chiaro (Phan ed al., 2006). Lo spettro di azione per IPD mostra che la UVA è più efficace della UVB (Irwin ed al., 1993).

La UVC non è argomento per la UVR solare a livello terrestre perché viene completamente assorbita dallo strato di ozono. In ogni caso la UVC è fortemente attenuata dai cromofori nell'epidermide superiore (Young, 1997) ed il danno al DNA indotti da UVC nello strato basale in divisione dell'epidermide umana non è immediatamente evidenziata (Campbell ed al., 1993; Chadwick ed al., 1995) il che può spiegare perché la curva dose risposta per l'eritema da UVC nella cute umana è molto meno pendente che quella per la UVB (Diffey e Farr, 1991). E' improbabile che la UVC da sorgenti artificiali presenti un rischio acuto o a lungo termine per la cute umana. Tuttavia, è probabile che la UVC causi fotocheratite acuta.

La dipendenza dalla lunghezza d'onda è cruciale nel determinare l'effetto biologico di una data regione dello spettro di una sorgente di UVR. Per esempio il contenuto dello 0.8% di UVB di una lampada per abbronzatura è responsabile per il 75% dei CPD (dimeri ciclobutano pirimidine) indotti nei cheratinociti umani in vitro (Wollons ed al., 1999). Così gli spettri di azione sono essenziali come le funzioni di stima per determinare gli effetti biologici di differenti spettridi emissione di UVR ad ampio spettro (vedi Sezione 5). Gli

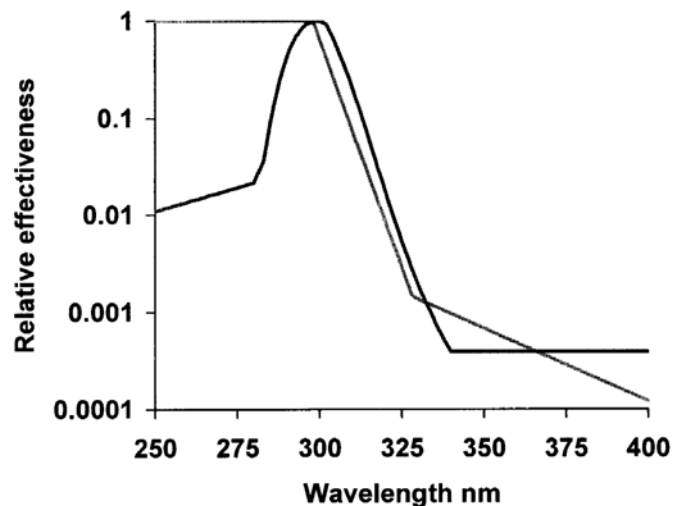


spettri di emissione senza importante confronto dello spettro di azione sono di utilità molto limitata nella valutazione del rischio. Gli spettri di azione sono validi solamente se non vi è interazione tra differenti regioni dello spettro. Tuttavia, vi sono prove che tali interazioni occorrono effettivamente a livello cellulare (Schieke ed al., 2005).

## 2(b).2 Effetti Cronici

Le dipendenze dalla lunghezza d'onda per il carcinoma cutaneo (SCC) ed il fotoinvecchiamento (elastosi) sono stati determinati nei modelli dei topi nudi (de Gruijl, 1995; Kligman e Sayre, 1991) e questi studi hanno dimostrato spettri di azione simili a quelli per l'eritema umano (CIE, 1998; Young ed al., 1998). La Figura 2 mostra gli spettri di azione per l'eritema umano ed i tumori cutanei non melanomi (SCC) (CIE 1998,2000) e si può notare che questi sono molto simili, soprattutto nei range della radiazione UVB e UVA-II (315-340 nm) solare. Così, si potrebbe concludere che l'eritema, soprattutto causato dalla radiazione UVB può essere considerato come un fattore di rischio surrogato per lo SCC ed il fotoinvecchiamento. Non vi è un modello animale per il BCC indotto dalla UVR.

Figura 2: Lo spettro d'azione di riferimento CIE (1987) per l'eritema nella cute umana (rosso) e lo spettro d'azione stimato CIE (2000) per il carcinoma squamoso umano (blu) basato sugli studi murini



L'ustione solare, un importante fattore di rischio per il melanoma, ha perciò implicato la UVB nella sua patogenesi (Wang ed al., 2001). L'incidenza di melanoma, come pure di BCC e di SCC, è molto alta nello xeroderma pigmentoso (XP) con deficit di "excision repair" del danno al DNA tipo UVB, p.es. i CPD. La dipendenza dalla lunghezza d'onda del melanoma tuttavia non è ancora stabilita a causa della mancanza di un buon modello animale (Noonan ed al., 2003). Si è provato che è estremamente difficile indurre melanomi



mediante la sola UVR nel topo. La dipendenza da lunghezza d'onda è stata determinata in un modello di pesce (*Xiphophorus*) (Schartl ed al., 1997) il cui valore è limitato perché le sue lesioni simil-melanoma nascono dal derma invece che dall'epidermide ed i pesci sono filogeneticamente molto differenti dagli esseri umani. Gli studi in questo pesce tuttavia ha mostrato che la radiazione visibile e UVA come pure la UVB (Setlow ed al., 1993) hanno indotto lesioni che hanno suscitato la preoccupazione che la radiazione UVA potrebbe essere causa del melanoma umano come pure o invece della UVB. Anche un modello con il mammifero opossum ha sviluppato lesioni simil-melanoma dopo l'esposizione ad UVA a banda larga ma a bassa potenza in confronto alla UVB a banda larga (Robinson ed al., 2000). Un modello murino è stato descritto nel 2003 (topo transgenico per il fattore di crescita/fattore di diffusione epatocitario) in cui sono stati indotti melanomi con una forte componente epidermica (Nonnan ed al., 2003). L'irradiazione neonatale UV era necessaria e sufficiente ad indurre il melanoma anche se l'irradiazione in età adulta ha aumentato il numero di lesioni. Nel 2004 lo stesso gruppo ha riferito studi che hanno impiegato opi, in cui la radiazione UVB ma non la UVA ha indotto il melanoma, fornendo forse prove più persuasive che l'esposizione alla UVB è responsabile piuttosto che la UVA (DE Fabo ed al., 2004).

Gli studi sulle mutazioni somatiche in una varietà di geni sono stati evidenziati nella ricerca di prove per supportare un ruolo della esposizione alla UVB. Geni come il p53 non sono riusciti tuttavia a mostrare la caratteristica marcatura UVB delle transizioni da C a T e le mutazioni da CC a TT, sostenendo ulteriori preoccupazioni che la UVB possano non essere l'unica ampiezza d'onda causale. Recentemente, mutazioni in BRAF a valle del RAS) sono state riscontrate nella maggior parte dei nei e del melanoma. La mutazione puntiforme dominante (T1796A) non è caratteristica della radiazione UVB, ma ciò non esclude un ruolo causale per a UVR (de Gruijl, 2003).

E' più difficile determinare reazioni indotte da UVA perché il DNA non assorbe significativamente UVA alle dosi ottenute dall'esposizione solare. Si ritiene che la mutagenesi indotta da UVA sia mediata soprattutto da reazioni di fotosensibilizzazione che generano derivati ad alta reattività dell'ossigeno. In un sistema è stato suggerito che le trasversioni da T a G sono tipiche del danno indotto da UVA (Drobetsky ed al., 1995) ma in un altro si sono osservate trasversioni da G a T come pure piccole delezioni di basi tandem (Pfeifer ed al., 2005). Non vi è consenso sulle mutazioni somatiche marcatura della radiazione UVA nei tumori. Inoltre, è possibile che la radiazione UVA possa avere un effetto avverso indiretto sul micro-ambiente nel derma e sulla giunzione dermo-epidermica attraverso il rilascio del fattore di crescita che può avere un effetto proliferativo sui melanociti (Brenner ed al., 2005).

In sintesi è probabile che la radiazione UVB sia la causa principale del fotoinvecchiamento e del SCC.

L'ustione solare, un indicatore dell'eccessiva esposizione alla UVR è un fattore di rischio del melanoma. La

UVB è la causa principale dell'ustione solare ma questo non significa necessariamente che sia la causa

principale del melanoma, la cui dipendenza da un determinato spettro rimane sconosciuta. L'approccio



conservativo è quello di limitare l'esposizione a UVB e UVA nei fenotipi suscettibili sino a che non venga stabilita la dipendenza da specifica lunghezza d'onda.

L'esposizione a UVC è improbabile che causi danno cutaneo acuto o a lungo termine ma può causare grave danno acuto all'occhio e non dovrebbe essere permessa da nessuna apparecchiatura per abbronzatura.

**3(a) Il valore di dose totale di UVR è l'unico parametro efficace sulla salute e la sicurezza riguardo ai rischi associati all'esposizione di persone sia alla radiazione ultravioletta naturale sia a quella artificiale ? (b) Qual è la validità della legge di Bunsen-Roscoe<sup>6</sup> nel range delle irradiazioni e delle lunghezze d'onda associate all'esposizione di persone alla UVR sia naturale sia artificiale ?**

Esperimenti nei quali la fotoresponsività di un materiale viene investigata come una funzione del flusso radiante (dose rate o radianza) (o tasso di irradiazione - N.d.T.) sono chiamati comunemente esperimenti della legge di reciprocità. E' stata attribuita a Bunsen e Roscoe (1959) l'effettuazione dei primi esperimenti sulla legge di reciprocità. La reciprocità vale in fotobiologia quando la risposta osservabile dipende solo dalla esposizione radiante totale somministrata (nota comunemente come dose) ed è indipendente dai due fattori che determinano la dose totale, cioè, il tasso di irradiazione ed il tempo di esposizione.

Poiché la legge di reciprocità dipende soltanto dalla dose totale, la sua validazione per un particolare

risultato può avere molte manifestazioni sperimentali. Presupponendo che la legge di reciprocità sia valida,

allora ciascuna manifestazione dovrebbe essere equivalente ad altre sin tanto che la dose integrata totale

sia la stessa. Perciò, quando la legge di reciprocità è rispettata, si è osservata la stessa risposta

fotobiologica quando i campioni ricevono la stessa dose totale integrata indipendentemente dal fatto che

l'esposizione sia praticata:

- a) Ad alto tasso di irradiazione per un breve periodo di tempo.
- b) A basso tasso di irradiazione per un lungo periodo di tempo.
- c) Spegnendo ed accendendo ripetutamente una sorgente luminosa e controllando sia la frequenza di accensione/spegnimento della sorgente luminosa e la durata del tempo di accensione e di spegnimento. Gli esperimenti in cui la luce sia spenta e accesa ad una frequenza estremamente alta sono chiamati esperimenti di fotolisi a lampi, mentre gli esperimenti in cui la luce è spenta ed accesa a bassa frequenza sono definiti esperimenti ad intermittenza.



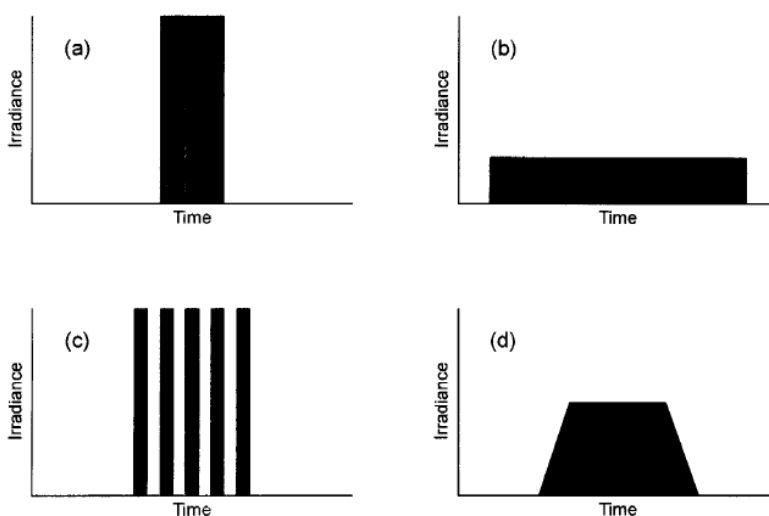
- d) Facendo crescere l'irradiazione ad alto livello, mantenendo il flusso per uno specifico periodo di tempo, e quindi decrescendola nuovamente a basso livello o qualsiasi variante di questi regimi di stress.

Questi regimi di esposizione, illustrati graficamente in Fig. 3, sono adattati da una simile rappresentazione data da Forbes ed al. (1979).

**Figure 3: Una selezione del tasso di irradiazione in cfr. ai regimi del tempo di esposizione per testare la legge di reciprocità in cui le aree integrate (p.es. la dose) per ogni regime di esposizione sono identiche.**

Quando la legge di reciprocità è rispettata, la fotorisposta per ciascuno di questi regimi è la stessa.

Una sintesi degli esperimenti di reciprocità sviluppati nella cute umana e di topo sono rivisti da Martin ed al. (2003). In ogni caso la reciprocità è stata verificata valere per l'eritema. Di particolare importanza per l'uso di lettini per abbronzatura, dove i tempi di esposizione variano tra alcuni minuti sino a mezz'ora o quasi in dipendenza dall'output di potenza e spettrale delle lampade, Meanwell e Diffey (1989) hanno dimostrato che l'esposizione alla radiazione policromatica per un tempo tra 1 s e 1 ora hanno indotto livelli di eritema ritardato tra quello minimo a quello marcato che dipendono solo dalla dose e non dal dose rate. Questi risultati supportano ed ampliano quelli di studi precedenti in cui il parametro di risultato era limitato al livello minimo di eritema.



- (a) *Alta intensità UVR per un breve periodo*  
(b) *Bassa intensità UVR per un lungo periodo*  
(c) *Alta intensità UVR per brevi picchi*

(d) *Aumento graduale, mantenimento e diminuzione dell'intensità UVR*

Dall'altra parte la Tabella 2 mostra che la reciprocità si è vista non valere nella cancerogenesi cutanea nel topo indotta da UV dove in generale per una dose fissa di radiazione UV l'efficacia in cancerogenesi nella cute di topo aumenta quando il tasso di irradiazione diminuisce o è frazionato (van der Leun ed al., 2005).

Anche se la reciprocità si è visto valere per l'eritema, tipi differenti di cute rispondono diversamente a ripetute dosi sub-eritematose di UVR solare simulata. Nella cute sensibile al sole di tipo II queste hanno un effetto cumulativo tale che un netto eritema diventa evidente dopo 2-3 esposizioni di 0.65 MED (Sheehan ed al., 2002). Mentre nel tipo cutaneo tollerante al sole di tipo IV questo accumulo non si osserva il che suggerisce un recupero molto migliore del danno acuto da UVR.

Tabella 2: Gli studi di reciprocità nella cute umana e di topo. Studi di cancerogenesi del SCC nel topo.

Response	Source	Spectrum	Irradiation	Range in irradiance	Reciprocity?	Reference
<b>Human skin</b>						
Erythema	Mercury	Monochromatic	Continuous	4	Y	Hausser 1927
Erythema	Mercury	Monochromatic	Continuous	?	Y	Hausser 1928
Erythema	Mercury	Monochromatic	Continuous	8	Y	Luchiesh 1930
Erythema	Mercury	Monochromatic	Continuous	4	Y	Coblentz 1932
Erythema	Mercury	Monochromatic	Continuous	20	Y	Blum 1946
Erythema	Mercury	Monochromatic	Flash	200	Y	Schmidt 1963
Erythema	Mercury	Monochromatic	Continuous	10 <sup>3</sup>	Y	Park 1984
Erythema	Xenon	Monochromatic	Intermittent	?	Y	Everett 1969
Erythema	Xenon	Monochromatic	Continuous	?	Y	Everett 1969
Erythema	Xenon	Polychromatic	Continuous	10 <sup>3</sup>	Y	Meanwell 1989
Erythema	Laser	Monochromatic	Flash	3	Y	Parrish 1976
Erythema	Laser	Monochromatic	Continuous	10 <sup>4</sup>	Y	Anderson 1980
Langerhans cell depletion	Xenon	Monochromatic	Continuous	10	Y	Murphy et al, 1993
<b>Mice skin</b>						
Tumorigenesis	Mercury	Polychromatic	Continuous	12	N	Blum 1941
Tumorigenesis	Mercury	Polychromatic	Intermittent	4	N	Blum 1942
Tumorigenesis	Mercury	Polychromatic	Intermittent	4	N	Bain 1943
Tumorigenesis	Xenon	Monochromatic	Intermittent	3	N	Forbes 1979
Tumorigenesis	Fluorescent	Polychromatic	Continuous	5	N	Forbes 1981
Tumorigenesis	Fluorescent	Polychromatic	Continuous	8	N	de Gruijl 1983
Immunosuppression	Fluorescent	Polychromatic	Intermittent	1	Y	DeFabo 1979
Immunosuppression	Fluorescent	Polychromatic	Continuous	10	Y	DeFabo 1980
Immunosuppression	Fluorescent	Polychromatic	Continuous	10	Y	Noonan 1981

Domanda 4: Quali sono le implicazioni specifiche sulla salute e la sicurezza (negative e positive) relative all'esposizione di persone alla UVR da apparecchiature per abbronzatura a scopo estetico ?



- Ci sono alcuni lavori sugli effetti clinici (diversi dal carcinoma cutaneo) dovuti all'impiego di lettini per abbronzatura ma non è possibile stimarne la frequenza
- Diversi studi ed una meta-analisi hanno dimostrato una significativa associazione tra l'uso di lettini per abbronzatura ed il melanoma maligno. Tipicamente il rischio di sviluppare melanoma in relazione al loro uso è circa 1.5.
- I lettini per abbronzatura possono portare al risultato cosmetico desiderato che è l'abbronzatura
- Non vi è evidenza per supportare una base farmacologica per il fattore "benessere" connesso all'uso di tali lettini
- L'uso di questi lettini che emettono UVB può amplificare la disponibilità di vitamina D ma ci sono pochi dati disponibili su questa relazione. Lo spettro di emissione della sorgente sembra importante in tal senso
- Vi sono alcune prove che l'uso di tali dispositivi sia associato al melanoma oculare

**Domanda 5: Sono necessari valori limite all'irradiazione con UVR da fonti artificiali, in particolare da apparecchiature abbronzanti a scopo estetico riguardo alla salute e alla sicurezza ? E' necessario dare valori differenti per l'irradiazione rispettivamente con radiazione UV-A, UV-B e UV-C ? Se è così, si chiede di specificare i valori limite per l'irradiazione con UVR artificiale sopra i quali compariranno effetti avversi per la salute. Quali sono le incertezze di questi valori limite ?**

- Le conseguenze biologiche di un dato spettro di emissione dai tali lettini sono molto più importanti del tasso di irradiazione a differenti ampiezze d'onda che furono originariamente definite dal punto di vista fisico piuttosto che clinico
- Una dose biologicamente efficace può essere ottenuta confrontando un dato spettro di emissione con un rilevante spettro di azione
- Il confronto dovrebbe avvenire con lo spettro di azione dell'eritema umano, il quale è simile allo spettro di azione dell'abbronzatura e allo spettro di azione stimato per il carcinoma squamocellulare. Ciò provoca un tasso di irradiazione pesato in eritema dell'emissione spettrale dai lettini per abbronzatura come dimostrato in appendice A.
- Il tasso di irradiazione massimo pesato in eritema non dovrebbe superare 0.3 W/ m<sup>2</sup>, o 11 dosi standard eritema (SED) per ora. Ciò è equivalente al sole tropicale, che la WHO definisce come estremo
- La certezza può essere ragionevolmente considerata solo per gli effetti acuti

**Domanda 6: Si chiede di specificare i valori limite della dose totale di radiazione UV-A, UV-B e UV-C artificiale sopra ai quali compariranno effetti avversi sulla salute, tenendo conto del fototipo cutaneo, dell'intensità dell'esposizione, della durata dell'esposizione e delle incertezze associate.**

- Non vi è necessità di specificare i limiti di dose per UVB e UVA per le stesse ragioni date nella domanda 5. Tuttavia non c'è giustificazione per avere presenza di UVC nei dispositivi di abbronzatura.



- I limiti di dose per gli effetti acuti aversi sono trattati nella domanda 5. Nel contesto di valutazione dei rischi non è possibile dare limiti di dose per il carcinoma cutaneo a causa della mancanza di dati dose-risposta nell'uomo. Tuttavia il SCC è un effetto stocastico per cui non si presume una dose soglia. Qualsiasi limite di dose è arbitrario.
- Lo spettro di azione per l'eritema umano è simile allo spettro di azione stimato per il SCC basato su dati murini. Ciò può anche rappresentare la dipendenza dalla lunghezza d'onda per il BCC. Tuttavia, noi non abbiamo dati su mammiferi sulla dipendenza dalla lunghezza d'onda del melanoma maligno. Studi su spettro ampio nei topi indicano che come per i tumori cutanei non melanomi la UVB è molto più importante della UVA
- I fattori importanti di rischio biologico per il melanoma maligno sono l'età, il sesso (in alcune popolazioni), il fenotipo cutaneo (in particolare tipi I e II), i nei, le lentiggini e la storia familiare. I fattori ambientali/comportamentali includono l'esposizione intermittente a UVR soprattutto per i giovani.