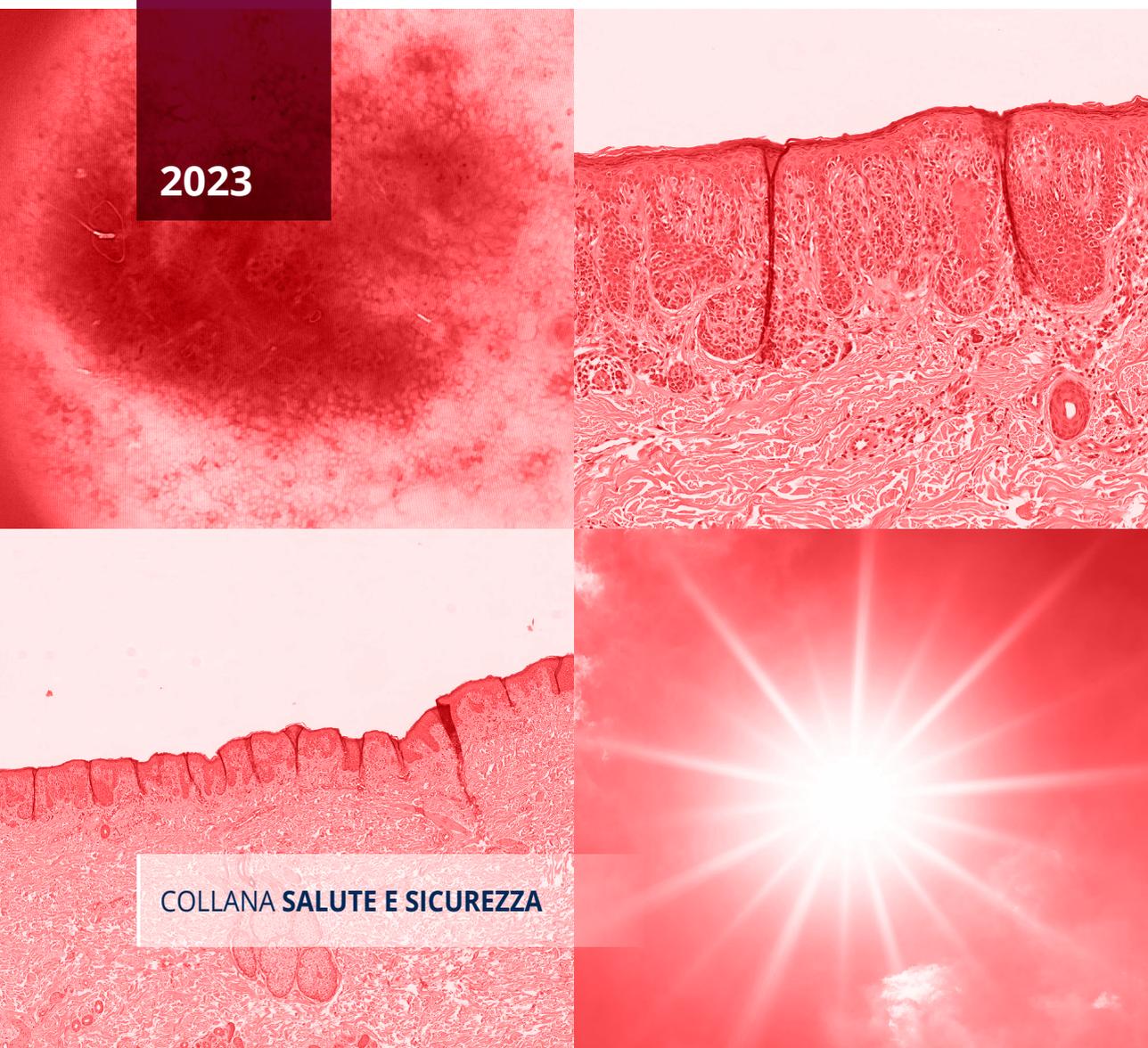


IL MELANOMA CUTANEO PROFESSIONALE DA RADIAZIONI SOLARI ASPETTI D'INTERESSE MEDICO-LEGALE E PREVENZIONALI

INAIL

2023

COLLANA **SALUTE E SICUREZZA**



**IL MELANOMA CUTANEO
PROFESSIONALE DA RADIAZIONI SOLARI
ASPETTI D'INTERESSE MEDICO-LEGALE E PREVENZIONALI**

INAIL

2023

Pubblicazione realizzata da

Inail

Sovrintendenza sanitaria centrale

Autori

Patrizio Rossi¹, Grazia Genga Mina¹

¹Inail, Sovrintendenza sanitaria centrale

per informazioni

Inail - Sovrintendenza sanitaria centrale
Piazzale Giulio Pastore 6 - 00144 Roma
sovrsancentrale@inail.it
www.inail.it

© **2023 Inail**

ISBN 978-88-7484-825-6

Gli autori hanno la piena responsabilità delle opinioni espresse nella pubblicazione, che non vanno intese come posizioni ufficiali dell'Inail.
Distribuita gratuitamente. Vietata la vendita e la riproduzione con qualsiasi mezzo.
È consentita solo la citazione con l'indicazione della fonte.

Tipolitografia Inail - Milano, novembre 2023

Indice

Prefazione	5
Introduzione	7
Melanoma cutaneo	9
1. Epidemiologia <i>Casistica Inail</i>	9 13
2. Fattori di rischio	24
3. Patogenesi <i>Panorama genomico dei melanomi</i>	34 36
4. Clinica e diagnosi	39
5. Stadiazione	45
6. Prognosi	50
7. Terapia	52
Rischio di radiazioni UV solari e melanoma professionale	57
1. Valutazione del rischio	57
2. Effetti biologici	66
3. I lavoratori esposti e le misure di prevenzione e protezione <i>Misure organizzative</i> <i>Misure ambientali</i> <i>Dispositivi di protezione individuale</i> <i>Formazione e informazione</i> <i>Sorveglianza sanitaria</i>	72 73 74 75 79 81
L'istruttoria medico-legale nel processo di accertamento dell'origine professionale del melanoma	85
Valutazione del danno	87
Commento alle voci tabellari del Decreto ministeriale del 12 luglio 2000	91
Conclusioni	97
Bibliografia	101

Prefazione

Il progressivo aumento delle diagnosi di melanoma nella popolazione generale unitamente alla novità rappresentata dalla ricognizione sui tumori cutanei (2018) redatta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità hanno richiesto un focus sui CSD-melanoma di origine professionale. Inoltre, l'esperienza e la casistica Inail hanno suggerito l'elaborazione del presente contributo anche in ragione della disomogeneità nazionale e della verosimile sottostima di denunce di melanomi di origine professionale. Anche la complessità della verifica del nesso causale e l'esigenza di una innovativa istruttoria medico-legale che consenta più univoco giudizio sul ruolo etiopatogenetico dell'esposizione professionale alle radiazioni solari (*CSD-melanoma*) hanno confortato la necessità della presente ricognizione.

La preliminare analisi della casistica Inail e delle evidenze scientifiche disponibili, l'inquadramento del rischio da esposizione a radiazioni solari e la formulazione di nuovi criteri che guidano il procedimento medico-legale per l'asseverazione del nesso causale, sono stati sottomessi alla revisione di cultori della materia, referenti delle varie branche specialistiche interessate. In questi termini il presente testo si propone di rappresentare una sorta di "linea guida" condivisa da esperti clinici, medici del lavoro e medici legali al fine di ricondurre l'accertamento del melanoma denunciato quale malattia professionale a univoci criteri di appropriatezza scientifica.

Collegio dei referee

- Prof. Mauro Salvatore Alessandro Alaibac - Professore presso Università degli Studi di Padova e presso la U.O.C. Clinica Dermatologica, Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliera di Padova.
- Dott. Angelo Cassisa - Direttore della Struttura Complessa SOC Anatomia Patologica Firenze dell'Azienda USL Toscana Centro - Coordinatore del GISD della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica.
- Prof. Fabrizio Maria Gobba - Professore Ordinario di Medicina del Lavoro presso l'Università di Modena e Reggio Emilia.
- Prof. Francesco Introna - Professore Ordinario di Medicina Legale presso l'Università di Bari - Presidente Società Italiana di Medicina Legale e delle Assicurazioni.

- Prof. Andrea Magrini – Professore Ordinario di Medicina del Lavoro presso l'Università di Roma "Tor Vergata" e Responsabile dell'Unità Operativa Semplice Dipartimentale di Medicina del Lavoro dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Tor Vergata.
- Prof.ssa Emilia Migliano – Direttore Responsabile dell'Unità Operativa Semplice Dipartimentale di Chirurgia Plastica ad Indirizzo Dermatologico e Rigenerativo presso l'Istituto San Gallicano - IRCCS - IFO di Roma.
- Prof. Antonio Pietroiusti – Professore di Medicina del Lavoro presso l'Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", abilitato a Professore Ordinario.

Si ringraziano, inoltre, i Presidenti delle società scientifiche che hanno condiviso l'iniziativa e individuato alcuni dei partecipanti al Collegio dei referee:

- Prof.ssa Giovanna Spatari – Presidente Società Italiana di Medicina del Lavoro.
- Prof. Francesco Introna – Presidente Società Italiana di Medicina Legale e delle Assicurazioni.
- Prof. Francesco Stagno D'Alcontres – Presidente Società Italiana di Chirurgia Plastica Ricostruttiva, Rigenerativa ed Estetica.

Introduzione

Il presente lavoro si propone di studiare i principali aspetti epidemiologici, diagnostici e clinici del melanoma cutaneo da radiazioni solari di origine occupazionale esclusivamente indirizzati alla tutela assicurativo-sociale nella prospettiva della medicina legale e della medicina del lavoro. Il melanoma cutaneo è una patologia con un'incidenza in costante aumento e può avere un'eziologia occupazionale in quanto la relazione con la esposizione a radiazioni ultraviolette (UV) solari, efficacemente presente in molteplici attività lavorative, è riconosciuta dalle principali istituzioni internazionali quali l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e l'International Agency for Research on Cancer (IARC).

Dal 2008 al 2014, il melanoma cutaneo da radiazioni solari è stato presente nella lista delle malattie la cui origine lavorativa è di limitata probabilità (lista II). Con l'aggiornamento del 2014, il melanoma cutaneo da radiazioni solari non è più in tale elenco, né è mai stato inserito nella tabella delle malattie professionali; pertanto, attualmente per la neoplasia che qui ci occupa non vige alcun obbligo di denuncia, né a fini statistico-epidemiologici né a fini assicurativi. Nel 2018, l'OMS ha redatto una nuova classificazione dei melanomi cutanei sulla base del danno solare cumulativo (CSD), ordinamento che fornisce nuovi strumenti di inquadramento dell'eziologia della patologia. Nell'ultima Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD-11) approvata dalla stessa OMS nel 2019, e vigente dal gennaio 2022, è stato introdotto un codice addizionale (non obbligatorio) relativo all'associazione tra melanoma cutaneo ed esposizione professionale *"Melanoma of skin, unspecified" 2C30.Z, associated with "XB17 Occupation as primary factor/ XB5G Occupation as cofactor/ XB8O Not occupation-related"*.

Dopo aver riportato le nozioni fondamentali sul melanoma cutaneo nel primo capitolo, la trattazione si concentra sugli aspetti strettamente connessi alla medicina del lavoro quali la valutazione del danno da radiazioni UV solari per i lavoratori addetti a mansioni svolte all'aria aperta, gli effetti biologici attesi dall'esposizione a tale rischio e le misure di prevenzione e protezione da prevedere ai fini di un'adeguata prevenzione primaria.

È stato successivamente descritto il procedimento dell'istruttoria medico-legale per questa patologia e sono stati approfonditi alcuni aspetti relativi alla valutazione del danno, come previsto dalle tabelle del decreto ministeriale del 12 luglio 2000.

Melanoma cutaneo

Il melanoma cutaneo è una neoplasia maligna potenzialmente letale che origina dalla iper-replicazione dei melanociti nello strato basale dell'epidermide. Il melanoma cutaneo è la forma più diffusa (85%) di melanoma che può insorgere anche su mucose, uvea e leptomeningi. Classicamente, esistono quattro principali sottotipi di melanoma cutaneo:

- melanoma a diffusione superficiale (70%), il più comune caratterizzato da una crescita radiale prima dell'invasione verticale del derma;
- melanoma nodulare (15-30%), lesione nodulare o polipoide di colore blu o nero che cresce rapidamente e ha una precoce crescita verticale;
- lentigo maligna melanoma (4-10%), lesione maculare che diventa via via più scura, asimmetrica e con crescita verticale;
- melanoma lentiginoso acrale (<5%), lesioni frequenti su palmi delle mani, piante dei piedi, sede sublinguale e, occasionalmente, sulle mucose¹.

1. Epidemiologia

L'incidenza mondiale di melanoma cutaneo è stabilmente cresciuta nelle ultime decadi raggiungendo i 324.635 nuovi casi nel 2020² e per il 2040 sono previsti oltre 510.000 nuovi casi e 96.000 decessi³. Circa l'85% dei melanomi cutanei annuali mondiali interessano le popolazioni di nord-America, Europa e Oceania². In Europa l'incidenza è in crescita e nel 2020 sono stati diagnosticati 150.627 nuovi casi di melanoma cutaneo che rappresentano il 3,4% di tutti i tumori diagnosticati nel vecchio continente⁴. In Italia, tra il 2008 e il 2016, i melanomi hanno riscontrato il maggior incremento medio annuo rispetto a tutte le altre neoplasie, sia per l'uomo

¹ Carr S, Smith C, Wernberg J, Epidemiology and Risk Factors of Melanoma, Surgical Clinics of North America, Volume 100, Issue 1, 2020, Pages 1-12, ISSN 0039-6109, ISBN 9780323678940.

² The Global Cancer Observatory. Melanoma of skin, December 2020
<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/16-Melanoma-of-skin-fact-sheet.pdf>

³ Arnold M, Singh D, Laversanne M, et al. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. JAMA Dermatol. 2022;158(5):495-503.

⁴ The Global Cancer Observatory. Europe- Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site, March 2021

<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/908-europe-fact-sheets.pdf>

che per la donna e in tutte le fasce di età, l'incidenza è in costante ascesa con una stima per il 2020 di oltre 14.000 nuovi casi⁵.

L'epidemiologia di questa neoplasia varia molto in relazione all'etnia e alla localizzazione geografica, la maggiore incidenza si riscontra nelle popolazioni caucasiche, infatti circa l'85% dei melanomi cutanei insorti annualmente riguardano popolazioni Europee, Nord-americane e Australiane. Proprio in Australia si osserva un gradiente incrementale dell'incidenza di melanoma cutaneo nelle persone che vivono a latitudini più prossime all'equatore. Al contrario il gradiente osservato in Europa è inverso in quanto nei paesi scandinavi l'incidenza di melanoma cutaneo è da 3 a 6 volte quella di Italia e Spagna⁶. Il gradiente epidemiologico del melanoma in Australia è solo apparentemente anomalo, ed è verosimilmente la conseguenza del fatto che oltre il 90% della popolazione australiana è di origine nordeuropea, con fototipi più simili a quelli dei Paesi del nord Europa che a quelli dei Paesi mediterranei come sud-Italia o Spagna, trasferitasi a latitudini prossime all'equatore relativamente di recente. Per quanto riguarda l'Italia, l'incidenza al Nord e al Centro è due volte più frequente che al Sud, sia negli uomini che nelle donne⁷.

Nel contesto di una stessa popolazione, inoltre, l'incidenza varia in base all'età e al sesso, infatti il melanoma è uno dei principali tumori che insorgono in giovane età e costituisce in Italia il secondo tumore più frequente maschi al di sotto dei 50 anni e il terzo nelle femmine sotto i 50 anni⁸. Anche la prevalenza in base al sesso deve essere considerata in relazione all'età, infatti il melanoma cutaneo è più frequente nelle donne al di sotto dei 40 anni, mentre ha un'incidenza di quasi tre volte superiore negli uomini fino ai 75 anni (145,6 vs. 47,3 per 100.000); in generale è possibile affermare che nell'uomo la probabilità di sviluppare melanoma cutaneo è 1,5 volte quella della donna⁹. La distribuzione anatomica del

⁵ Aiom, Airtum, Siapec-lap. I numeri del cancro in Italia 2020, ottobre 2020. Tabella 6. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_Numeri_Cancro-operatori-web.pdf

⁶ Ward WH, Farma JM. Cutaneous melanoma - Etiology and Therapy, Codon Publications, November 2017.

⁷ Aiom, Airtum, Siapec-lap. I numeri del cancro in Italia 2020, ottobre 2020. Pag 13. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_Numeri_Cancro-operatori-web.pdf

⁸ Aiom, Airtum, Siapec-lap. I numeri del cancro in Italia 2020, ottobre 2020. Tabella 8. https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2020/10/2020_Numeri_Cancro-operatori-web.pdf

⁹ Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo*. 2014 Nov-Dec;28(6):1005-11.

melanoma cutaneo è differente nei due sessi: infatti, nella donna è più frequente l'insorgenza sulle gambe, mentre nell'uomo a livello del tronco e del dorso¹⁰.

A fronte del costante e notevole aumento dell'incidenza di melanoma cutaneo, la mortalità non è aumentata in misura proporzionale e attualmente rappresenta circa l'1,3% della mortalità totale per neoplasie, con una sopravvivenza netta a 5 anni standardizzata per età superiore all'85%¹¹. I dati Istat del 2017, i più aggiornati attualmente disponibili, attribuiscono al melanoma 2.065 decessi, 1.193 negli uomini e 872 nelle donne¹², nel 2012 la mortalità per melanoma era di 1.881 decessi, 1.080 negli uomini e 801 nelle donne¹³.

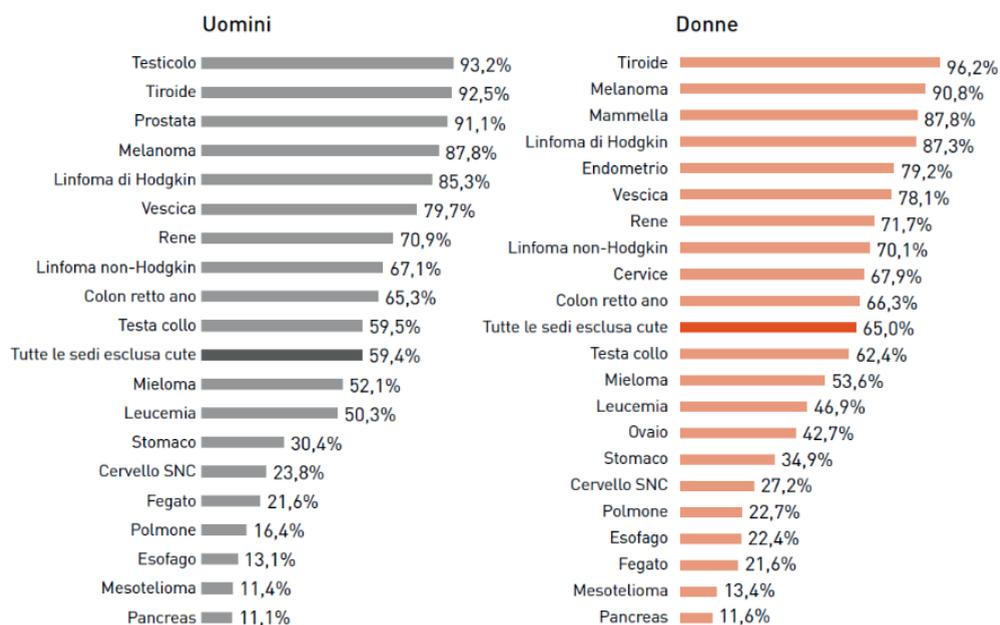


Figura 1. Sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi. Uomini e donne. Età > 15 anni¹⁴

¹⁰ Bernengo MG, Peris K, De Giorgi V, Aricò M, Argenziano G, Borgognoni, Bottoni U, Calvieri S, Catricalà C, Chimenti S, Fagnoli MC, Pimpinelli N, Quaglino P. Melanoma cutaneo, Linee guida e raccomandazioni SIDeMaST 2011. Pacini Editore S.p.A. Pisa, 2011. ISBN 978-88-6315-231-9

¹¹ Aiom, Linee guida Melanoma, edizione settembre 2021

¹² Aiom. I numeri del cancro in Italia 2020

¹³ Aiom. I numeri del cancro in Italia 2015

¹⁴ Aiom. I numeri del cancro in Italia 2021.

Gli agenti e le esposizioni classificati dalla IARC come cancerogeni con sufficiente evidenza per il melanoma maligno nell'uomo (gruppo 1) sono certamente la radiazione solare¹⁵, le lampade a UV, i bifenili policlorurati¹⁶. Esiste una evidenza, seppur limitata (gruppo 2), anche per quanto riguarda l'esposizione professionale nella raffinazione del petrolio¹⁷ e l'esposizione occupazionale come vigile del fuoco¹⁸. Alla fine degli anni ottanta il National Institute of Occupational Safety and Health (Niosh) aveva riscontrato una mortalità 4 volte maggiore attribuibile al melanoma cutaneo nei lavoratori del comparto elettrico e manifatturiero di esposti al policlorobifenili (PCB)¹⁹, tuttavia negli studi di monitoraggio a 15 anni non è stata riscontrata alcuna associazione tra mortalità per melanoma e stima dell'esposizione cumulativa a PCB²⁰ e anche i risultati di una più recente meta-analisi non supportano l'ipotesi di un'associazione tra esposizione a PCB e rischio di melanoma²¹. Da un'altra recente metanalisi²² emerge un rischio lievemente aumentato per melanoma tra i lavoratori dell'industria petrolifera e un aumento della mortalità per melanoma nei lavoratori dell'industria chimica e petrolifera, mentre non è stato riscontrato incremento di rischio tra i lavoratori del comparto elettrico.

Paradossale appare la scarsità di evidenze per un aumento di incidenza di melanoma nei lavoratori outdoor, mentre le lavorazioni per le quali è stata riscontrata una maggiore incidenza di melanoma cutaneo risultano essere

¹⁵ IARC Monographs Working Group. Radiation. Volume 100 D. A review of human carcinogens. Lyon, France - 2012. ISBN 978 92 832 1321 5

¹⁶ IARC Monographs Working Group. Chemical agents and related occupations. Volume 100 F. A review of human carcinogens. Lyon, France - 2012. ISBN 978 92 832 1323 9

¹⁷ IARC. Occupational Exposures in Petroleum Refining; Crude Oil and Major Petroleum Fuels. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 45. Lyon, France - 1989. ISBN 978-92-832-1245-4

¹⁸ IARC. Painting, Firefighting, and Shiftwork. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 98. Lyon, France - 2010. ISBN 978-92-832-1298-0

¹⁹ Mazzuckelli LF, Schulte PA. Notification of workers about an excess of malignant melanoma: a case study. *Am J Ind Med.* 1993 Jan;23(1):85-91. doi: 10.1002/ajim.4700230113. PMID: 8422064.

²⁰ Ruder AM, Hein MJ, Nilsen N, Waters MA, Laber P, Davis-King K, Prince MM, Whelan E. Mortality among workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs) in an electrical capacitor manufacturing plant in Indiana: an update. *Environ Health Perspect.* 2006 Jan;114(1):18-23. doi: 10.1289/ehp.8253. PMID: 16393652; PMCID: PMC1332650.

²¹ Boffetta P, Catalani S, Tomasi C, Pira E, Apostoli P. Occupational exposure to polychlorinated biphenyls and risk of cutaneous melanoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev.* 2018 Jan;27(1):62-69.

²² Vujic I, Gandini S, Stanganelli I, Fierro MT, Rappersberger K, Sibilia M, Tosti G, Ferrucci PF, Caini S, De Felici MB, Pagliarello C, Quaglino P, Sanlorenzo M; IMI, the Italian Melanoma Intergroup. A meta-analysis of melanoma risk in industrial workers. *Melanoma Res.* 2020 Jun;30(3):286-296.

quelle indoor²³, pur tuttavia alcuni studi con un riscontro di aumentata incidenza di melanoma maligno nei lavoratori outdoor sono disponibili²⁴. È pertanto necessario approfondire la ricerca relativa alla relazione tra l'insorgenza di melanoma e l'esposizione lavorativa alle radiazioni UV solari delle lavorazioni outdoor²⁵, come edilizia stradale e agricoltura, e dell'aviazione aerea²⁶.

Casistica Inail

Il melanoma cutaneo da radiazioni solari non è mai stato inquadrato come malattia professionale tabellata e il suo riconoscimento ha sempre seguito le regole per le malattie professionali non tabellate. Per il melanoma cutaneo è stato invece previsto l'obbligo della denuncia ai sensi dell'art. 139 del D.P.R. n. 1124 del 30 giugno 1965 con la sola finalità di un monitoraggio statistico-epidemiologico: infatti, dal 2008 era presente nella lista II "Malattie la cui origine lavorativa è di limitata probabilità" - Gruppo 6 "Tumori professionali". In occasione dell'aggiornamento delle citate liste del 2014 il melanoma cutaneo da radiazioni solari è stato escluso per cui allo stato non è necessario denunciarlo a fini statistico-epidemiologici. In definitiva il melanoma cutaneo da radiazioni solari non rientra in alcuna delle previsioni tabellari o di lista di interesse ai fini della tutela come malattia professionale. Sempre ed esclusivamente ai fini del monitoraggio statistico ed epidemiologico l'obbligo di segnalazione resta per il melanoma cutaneo da *policlorobifenili come miscele sia diossino-simili sia non diossinosimili* (lista I) e il melanoma cutaneo da *oli minerali non trattati o blandamente trattati* (lista III).

Sono stati analizzati i melanomi cutanei denunciati all'Inail tra il 2016 e il 2019, tale campione assume valore in ragione della consolidazione della casistica rispetto a dati più recenti. In aggiunta è stato confrontato anno

²³ Modenese A, Korpinen L, Gobba F. Solar Radiation Exposure and Outdoor Work: An Underestimated Occupational Risk. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Sep 20;15(10):2063.

²⁴ World Health Organization. (2021). The effect of occupational exposure to solar ultraviolet radiation on malignant skin melanoma and non-melanoma skin cancer: a systematic review and meta-analysis from the WHO/ILO joint estimates of the work-related burden of disease and injury. World Health Organization. ISBN 9789240040847

²⁵ Paulo MS, Adam B, Akagwu C, Akparibo I, Al-Rifai RH, Bazrafshan S, Gobba F, Green AC, Ivanov I, Kezic S, Leppink N, Loney T, Modenese A, Pega F, Peters CE, Prüss-Üstün AM, Tenkate T, Ujita Y, Wittlich M, John SM. 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.

²⁶ Sanlorenzo M, Wehner MR, Linos E, et al. The Risk of Melanoma in Airline Pilots and Cabin Crew: A Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2015;151(1):51-58.

per anno il numero dei melanomi cutanei da radiazione solare attesi nella popolazione lavorativa esposta con il numero dei melanomi cutanei effettivamente denunciati e in secondo luogo con il numero di melanomi cutanei effettivamente denunciati e con il numero di melanomi per i quali è stata effettivamente riconosciuta l'eziologia professionale da radiazioni solari.

I casi di melanoma denunciati all'Inail tra il 2016 e il 2019 sono descritti in tabella 1. In quattro anni sono stati denunciati 109 melanomi sostanzialmente riferibili alle radiazioni solari. Considerando i dati per settori separati, il numero dei melanomi denunciati all'Inail da medici esterni è più alto per il settore dell'“industria e servizi”, che rappresentano il 55,05% del totale. Vi sono due casi denunciati che non rientrano nei due macrosettori in esame: uno rientra nella gestione per conto stato e un secondo in quella dei medici radiologi. La maggior parte dei casi di melanoma denunciati è insorto in individui di sesso maschile (83,49%) e l'età media dei lavoratori per i quali è stata avanzata denuncia di malattia professionale è 59 anni per l'industria e 64 anni per l'agricoltura.

Tabella 1. Denunce all'Inail di melanomi professionali 2016-2019

Denunciati 2016-2019				
	Agricoltura	Industria e Servizi	Altro	Totale
Donne	13	5	0	18 (16.51%)
Uomini	34	55	2	91 (83.49%)
Totale	47 (43.12%)	60 (55.05%)	2 (1.83%)	109
Età media (denuncia)	64	59	61	61

L'istruttoria medico-legale dell'Inail ha ammesso a tutela solo una parte dei casi di melanomi denunciati. In figura 2 è descritto l'andamento delle denunce e dei riconoscimenti nel quadriennio: il numero dei casi denunciati annualmente varia da un minimo di 23 nel 2016 a un massimo di 33 nel 2018; i casi riconosciuti invece vanno da un minimo di 7 nel 2016 e nel 2019 a un massimo di 13 nel 2018. Il tasso di riconoscimento medio è di circa 1/3 dei melanomi denunciati.

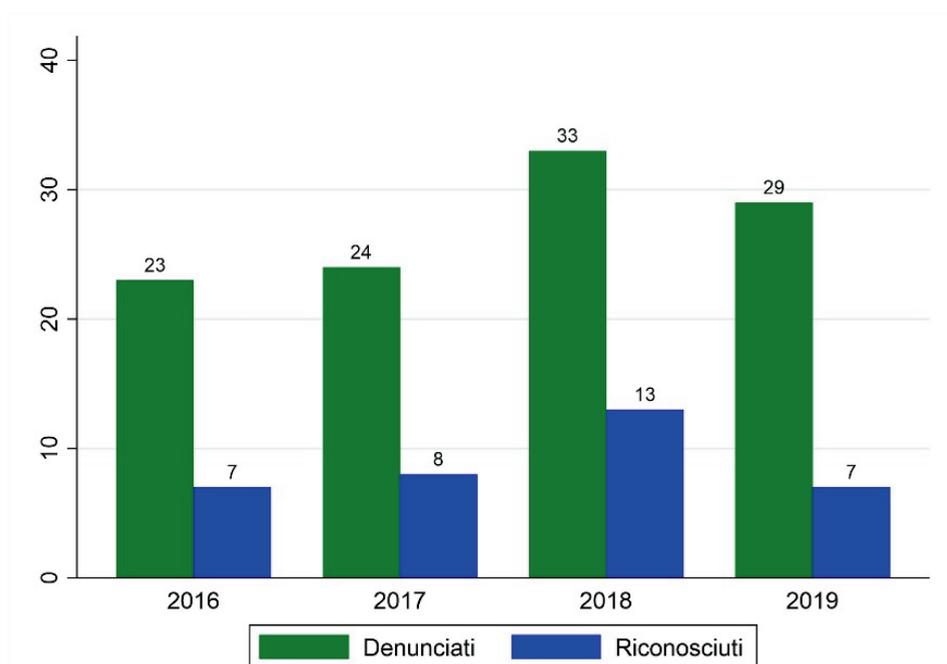


Figura 2. Denunce e riconoscimenti melanomi cutanei 2016-2019

In figura 3 è descritto l'andamento delle denunce e dei riconoscimenti di melanoma come malattia professionale regione per regione nel quadriennio in esame. In sei regioni/province autonome non è stata rilevata alcuna attività di notifica di casi di melanoma (Bolzano, Basilicata, Calabria, Liguria, Sicilia, Valle d'Aosta). Le denunce pervenute in Toscana, Veneto ed Emilia-Romagna rappresentano da sole la metà del dato nazionale per il quadriennio.

Per quanto attiene i riconoscimenti: nove regioni hanno ammesso a tutela una parte o tutti i melanomi denunciati, mentre sei regioni non hanno ammesso nessuno dei denunciati. In Veneto è stato possibile ammettere a tutela i 2/3 dei melanomi denunciati, in Toscana è stato ammesso a tutela 1/3 dei denunciati, frazioni inferiori nelle altre regioni.

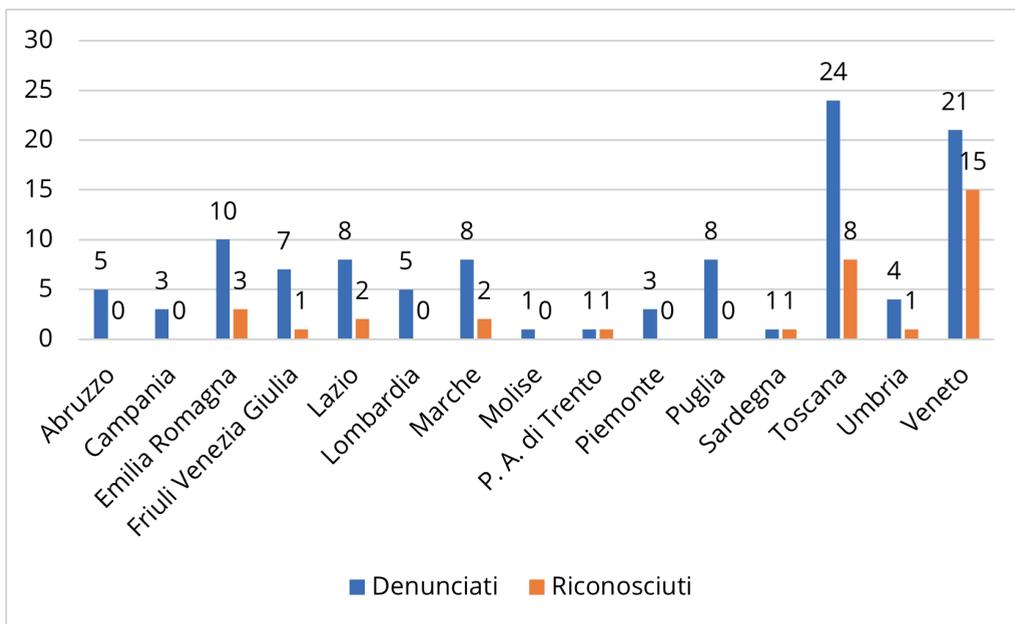


Figura 3. Denunce e riconoscimenti melanomi cutanei per regione

Per il campione dei riconosciuti è stato possibile condurre un'indagine più approfondita accedendo direttamente alla cartella clinica di ciascuno. Tutti i melanomi riconosciuti sono melanomi cutanei, le caratteristiche generali sono descritte in tabella 2. Si tratta di 34 casi di melanoma professionale, con un'età media dei pazienti alla diagnosi di 61 anni. Dall'esame combinato delle motivazioni di ammissione a tutela e dei dati derivanti dall'analisi delle singole cartelle sanitarie, l'origine eziologica di tutti i casi è stata ricondotta all'esposizione professionale a radiazioni UV.

L'esame della cartella clinica ha consentito di desumere la presenza di altri segni di esposizione cutanea cronica al sole (epiteliomi cutanei, cheratosi attiniche e/o cutis romboidalis e lentigo solaris) per poco più della metà dei melanomi riconosciuti. È stato inoltre possibile accertare che quasi 3/5 dei melanomi sono insorti in lavoratori con un fototipo I o II, per il restante 40% non è stato possibile risalire al fototipo fatta eccezione per un caso di melanoma insorto in soggetto con fototipo IV.

Gli aspetti istologici dei melanomi riconosciuti come di origine professionale consentono di affermare che quasi il 70% rientra nella categoria dei CSD melanoma; nel restante 30% il referto anatomo-

patologico, invece, presentava diciture aspecifiche (melanoma, melanoma maligno, melanoma a cellule fusate, melanoma intraepidermico etc).

Tabella 2. Melanomi cutanei riconosciuti 2016-2019

Riconosciuti 2016-2019			
	Agricoltura	Industria e Servizi	Totale
Donne	4	0	4 (12%)
Uomini	17	13	30 (88%)
Totale	21 (62%)	13 (38%)	34
Età media diagnosi	63	59	61
Agente causale riconducibile al sole	76.19%	76.92%	76.47%
Segni di esposizione cronica al sole	47.61%	61.54%	52.94%
Fototipo I/II	61.90%	53.85%	58.82%
Diffusione superficiale	24%	46%	32%
Nodulare	10%	31%	17%
Lentigo Maligna	24%	15%	20%
Diciture aspecifiche	43%	8%	31%

Se da una parte l'“agricoltura” è emersa come il settore con il maggior numero di riconoscimenti (21 ovvero il 62% dei riconosciuti), l'analisi delle lavorazioni ricomprese nel settore dell'“industria e servizi” ha consentito di individuare gli edili come categoria maggiormente interessata dal fenomeno e tale dato è consistente con la letteratura, seguiti dai bagnini, generalmente esposti ad alte dosi cumulative di sole nei periodi estivi, e dagli operai di manovra adibiti al carico e scarico (figura 4).

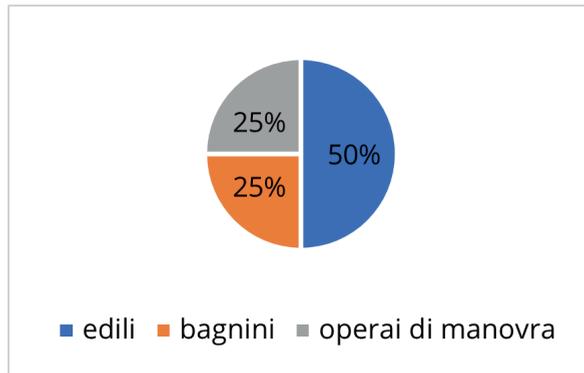


Figura 4. Lavorazioni "industria e servizi"

In ordine alle sedi anatomiche di insorgenza dei melanomi cutanei da radiazione solare riconosciuti (figura 5) i dati Inail indicano che in oltre il 58% dei casi il melanoma è insorto sul tronco e il resto dei melanomi riconosciuti (oltre il 40%) sono insorti a livello di testa-collo e delle braccia. L'esame dei casi ha altresì evidenziato che sia il tronco sia i segmenti testa-collo e braccia sono regioni fotoesposte, anche in ragione del fatto che i lavoratori che hanno manifestato il melanoma cutaneo sul tronco avevano l'abitudine di lavorare a torso nudo nei periodi caldi. Attualmente questa consuetudine è attivamente disincentivata e sconsigliata per i lavoratori esposti a radiazioni solari; tuttavia, è innegabile che essa sia stata, e talvolta ancora oggi sia, largamente diffusa almeno in alcuni contesti lavorativi.

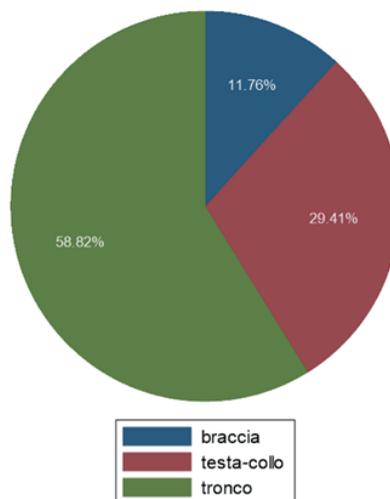


Figura 5. Sedi anatomiche dei melanomi riconosciuti

Anche il range di anni trascorsi tra la diagnosi di melanoma e la denuncia all'Inail (figura 6) costituisce un dato interessante. L'estremo inferiore dei segmenti rappresenta il valore minimo della distanza tra diagnosi e denuncia, l'estremo superiore il massimo divario registrato nella regione in tutto il quadriennio. Il dato è stato disaggregato per regione con l'obiettivo di dare un'idea dell'ordine di grandezza del fenomeno. Il dato proposto non va inteso come confronto delle performance regionali di denuncia essendo numerose le variabili in grado di influenzare il timing di denuncia all'Inail. In alcune regioni come Marche e Toscana i casi di melanoma cutaneo riconosciuti sono stati denunciati in breve tempo dopo la diagnosi (0-4 anni). Altre regioni invece presentano divari più ampi: in Emilia-Romagna addirittura è stato denunciato un melanoma diagnosticato 23 anni prima, ma le denunce degli altri casi riconosciuti sono tutte temporalmente concentrate intorno ai 6-7 anni dalla diagnosi. Complessivamente la distanza media tra diagnosi e denuncia è di poco superiore ai 3 anni (3,47).

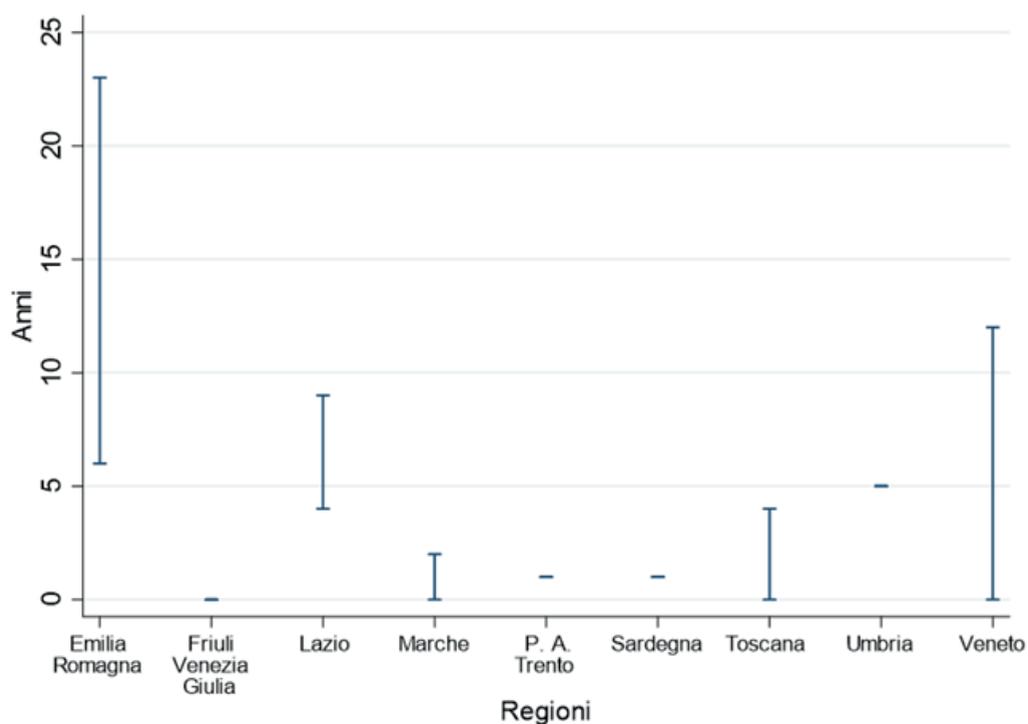


Figura 6. Tempo tra diagnosi e denuncia per regione dei melanomi riconosciuti

Ai fini epidemiologici abbiamo ritenuto interessante analizzare anche la natura e l'entità del pregiudizio biologico conseguente al melanoma cutaneo da radiazioni solari riconosciuti dall'Inail (figura 7). Per il 47% dei melanomi riconosciuti sono stati valutati i postumi permanenti in una misura compresa tra il 6% e il 15%. Poco meno del 40% dei melanomi ha visto il riconoscimento di un danno biologico uguale o superiore al 16% e quindi è stato indennizzato in rendita. Al 12% circa dei casi di melanoma cutaneo è conseguita una menomazione micropermanente. Un unico lavoratore è deceduto in esito a melanoma professionale.

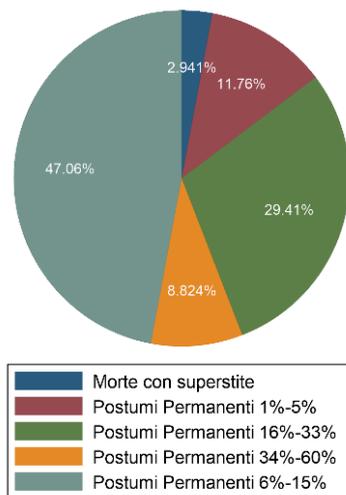


Figura 7. Valutazione del danno biologico melanomi riconosciuti

Infine, le stime ottenute con la metodologia sviluppata da Gobba et al. (2019)²⁷ per gli epitelomi e le cheratosi attiniche sono riportati nella terza colonna della Tabella 3. Tale metodologia prevede l'applicazione dei tassi di incidenza dei melanomi maligni ottenuti dal rapporto AIOM-AIRTUM-ISS 2018 alla popolazione generale per gli anni considerati e la stima dei casi attesi sulla base del numero di lavoratori esposti a rischio solare in accordo ai dati CAREX (702.100 lavoratori).

I casi calcolati considerando di origine occupazionale il 2% dei melanomi cutanei attesi nella popolazione generale²⁸, sono riportati nella quarta

²⁷ 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 Nov;33(11):2068-2074.

²⁸ Rushton L, J Hutchings S. The burden of occupationally-related cutaneous malignant melanoma in Britain due to solar radiation. Br J Cancer. 2017;116(4):536-539.

colonna della tabella 3, ove sono accostati ai melanomi denunciati all'Inail e a quelli che sono stati ammessi a tutela. Quest'ultima metodologia, in assenza di stime relative alla frazione attribuibile riferite al nostro Paese, fa riferimento al valore stimato dal Regno Unito, pur nella consapevolezza che il fototipo ed il livello di UV della Gran Bretagna sono diversi rispetto a quelli delle nostre latitudini; al riguardo si fa rilevare che un'eventuale sovrastima dell'incidenza del 2% è da ritenersi sostanzialmente bilanciata dal fatto che le stime sono calcolate sul numero di lavoratori outdoor determinati in base al CAREX e si tratta di una stima sicuramente datata (2005) e che verosimilmente sottostima il rischio professionale considerando esposti adeguatamente solo i lavoratori che sono outdoor per più del 75% della giornata lavorativa quando attualmente, una delle ultime definizioni disponibili per il riconoscimento di esposizioni a rischio di lavoratori con neoplasie cutanee, è quella di considerare tutti coloro con >1 ora all'aperto tra le 11 e le 16:00 per più di 50 giorni nel periodo da aprile a settembre²⁹.

Tabella 3. Stima dei casi attesi di melanoma cutaneo di origine professionale

	Melanomi riconosciuti	Melanomi denunciati	Attesi metodologia Gobba et Al. 2019	Attesi nuova metodologia
2016	7	23	160	276
2017	7	24	163	280
2018	13	33	161	274
2019	7	29	145	246

Il numero annuale di melanomi cutanei denunciati all'Inail tra il 2016 e il 2019 ha subito lievi variazioni, ma è rimasto sostanzialmente stabile tra i 20 e i 30 casi all'anno. Una prima osservazione ci mostra come, a fronte delle stime dei melanomi professionali attesi, il numero dei melanomi cutanei denunciati sia esiguo. Infatti, secondo le diverse stime il numero di

²⁹ Wittlich M. Criteria for Occupational Health Prevention for Solar UVR Exposed Outdoor Workers-Prevalence, Affected Parties, and Occupational Disease. *Front Public Health*. 2022 Jan 26;9:772290.

casi denunciati sarebbe pari al 17,4% e al 10,5% dei casi attesi per il quadriennio in esame (figura 8).

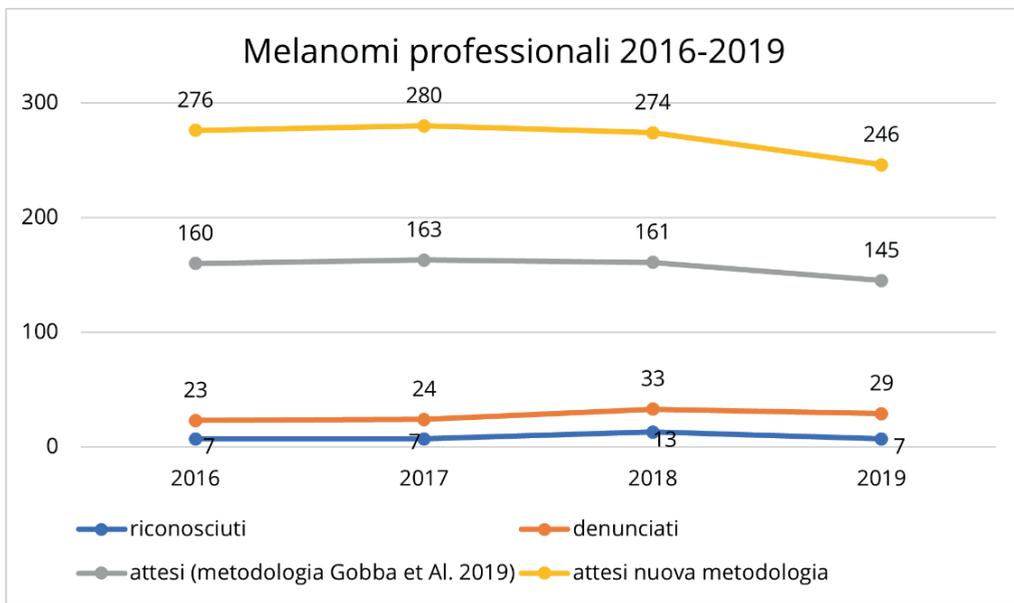


Figura 8. Andamento casi attesi e casi denunciati

La forbice evidenziata da queste stime ripropone una vecchia questione sollevata per tutte le altre malattie professionali, anche tabellate, e per quelle neoplastiche in particolar modo. Una spiegazione può essere ricercata in primo luogo nella scarsa conoscenza di tale rischio professionale e degli avanzamenti più recenti della letteratura in merito ai melanomi cutanei. D'altronde la concentrazione delle denunce in alcune regioni (Veneto, Emilia-Romagna e Toscana) conforta tale ipotesi.

Il problema della sotto-denuncia delle neoplasie di origine lavorativa è noto in medicina occupazionale, non è limitato solo ai melanomi o alle neoplasie cutanee e non può essere ricondotto esclusivamente alle carenti attività di denuncia dei medici competenti. Si tratta infatti di una neoplasia che, fino a pochi anni fa, e per certi versi ancora oggi, era più spesso considerata più come "non professionale". Ciò anche in ragione dei dati epidemiologici che la associavano ad esposizioni acute a radiazioni UV solari ripetute ed intermittenti in infanzia e adolescenza e con ustioni solari, mentre l'esposizione nei lavoratori outdoor era considerata essenzialmente un'esposizione cumulativa a lungo termine in età adulta. Inoltre, si rileva

che negli anni presi in considerazione nella presente trattazione, il melanoma cutaneo non rientrava nemmeno tra quelle elencate nelle liste delle malattie per le quali era obbligatoria la denuncia-segnalazione ai sensi dell'articolo 139 del D.P.R. 1124 del 1965. La sotto denuncia richiama, quindi, la necessità di una rete multidisciplinare tra dermatologi, medici del lavoro, servizi di prevenzione, medici di medicina generale e centri di diagnosi dei melanomi che favorisca l'emergere dei casi non denunciati. Una rete di tale natura, in primo luogo, lascerebbe emergere aspetti (istotipo, stadiazione, numero delle lesioni, comorbidità, caratteristiche fenotipiche individuali) di una sfaccettata patologia che la attuale scarsità di dati non consente effettivamente di apprezzare con valutazioni significative. Avrebbe inoltre un enorme valore in termini di prevenzione primaria perché consentirebbe di mappare appropriatamente le lavorazioni e i contesti sui quali svolgere interventi preventivi mirati, anche a livello istituzionale. Infine, poter risalire dagli eventi alle lavorazioni/esposizioni specifiche consentirebbe di avere dati più precisi e attendibili circa la popolazione esposta nei vari periodi e prevedere l'entità delle risorse da mettere in campo per la diagnosi precoce e per la prevenzione secondaria e terziaria.

Il fatto che tutti i melanomi cutanei denunciati nel quadriennio in esame siano stati ricondotti al rischio da radiazioni UV lascia emergere, quale dato collaterale, l'assenza di denunce all'Inail di melanomi cutanei per le altre cause (PBC e oli non trattati o blandamente trattati) descritte nelle liste delle malattie per le quali è obbligatoria la denuncia all'ispettorato del lavoro competente per il territorio ex articolo 139.

Anticipiamo in questa sede alcune ipotesi di soluzione per colmare la forbice evidenziata tra melanomi attesi e denunciati. Un elemento che potrebbe contribuire a ricondurre le denunce di malattia professionale ad una dimensione che rifletta maggiormente il fenomeno è quello normativo attraverso il corretto inquadramento tabellare, altri strumenti efficaci sono i progetti di ricerca attiva delle malattie professionali portati avanti dall'Inail, nonché l'attività di consulenza specifica svolta in alcuni Centri Polidiagnostici Specialistici Regionali dell'Inail.

2. Fattori di rischio

Il melanoma cutaneo è una patologia multifattoriale dovuta all'interazione tra esposizione a rischi ambientali e occupazionali e particolare suscettibilità genetica agli stessi⁷. Per quanto sia stato possibile individuare alcuni fattori di rischio ambientali e alcune caratteristiche genetiche di suscettibilità, sono in corso studi approfonditi dei molteplici meccanismi eziopatogenici che innescano il processo neoplastico a livello melanocitario. I principali fattori di rischio riconosciuti sono individuabili nell'esposizione a radiazione UV solare, per motivi occupazionali o per stile di vita, e in caratteristiche non modificabili dell'individuo.

Esposizione a radiazioni ultraviolette (UV)

Le radiazioni UV hanno una lunghezza d'onda compresa tra 100 e 400 nanometri (nm) nello spettro elettromagnetico e si dividono in tre categorie principali:

- UVA (315-400 nm)
- UVB (280-315 nm)
- UVC (100-280 nm).

La capacità di penetrazione dei raggi UV aumenta al diminuire della lunghezza d'onda e 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. Inoltre, i livelli di UV aumentano con l'altitudine, ogni 1000 m di altezza i livelli di UV crescono dal 7 al 12%, e con l'altezza del sole, e sono pertanto massimi intorno a mezzogiorno nei mesi estivi (ora e stagione con la massima altezza del sole), nonché con il diminuire della latitudine. La nuvolosità e lo spessore dello strato di ozono dell'atmosfera possono invece ridurre gli UV che raggiungono il suolo. Infine, anche l'albedo, la capacità riflettente della superficie terrestre, è un fattore ambientale capace di influenzare i livelli di radiazioni UV, ad esempio, la neve può riflettere fino all'80% delle radiazioni UV, la sabbia asciutta della spiaggia circa il 15-18% e le grandi superfici d'acqua intorno al 20%^{30, 31}.

³⁰ World Health Organization, World Meteorological Organization, United Nations Environment Programme and the International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. Global Solar UV Index: A practical guide. WHO Geneva 2002. ISBN 924 1590076.

³¹ Vecchia P, Hietanen M, Stuck BE, van Deventer E, Niu S. Protecting Workers from Ultraviolet Radiation. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. 14/2007. ISBN 978-3-934994-07-2.

Nel 1991 la *"Consensus development conference in sunlight, ultraviolet radiation and the skin"* ha affermato che l'esposizione solare è l'unico fattore causale esogeno riconosciuto per il melanoma cutaneo nelle popolazioni caucasiche. Anche la IARC nella monografia del 1992 sui raggi UV ha identificato l'esposizione solare come principale causa di melanoma nell'umano e ha ripreso la classificazione della radiazione solare nella successiva monografia 100D del 2012 nella quale ha classificato nel gruppo 1 la radiazione solare ed UV in generale (tutte le bande e le singole bande UV A, B e C). In un simile scenario, sono stati indagati i plurimi fattori³² che potessero influenzare gli effetti dell'esposizione alle radiazioni UV solari tra i quali:

- modalità di esposizione (intermittente, cronica);
- ustioni solari;
- latitudine.

Un ruolo primario è giocato dalle modalità di esposizione e dalle ustioni solari, ancor prima che dalla quantità cumulativa delle radiazioni UV dovute all'esposizione. Secondo l'ipotesi dell'esposizione intermittente, sono particolarmente le esposizioni intense e irregolari, specie quelle in età giovanile, che aumentano significativamente il rischio di sviluppare melanoma. Al contrario, in alcuni studi condotti specie nel nord Europa, esposizioni regolari e croniche, come possono essere quelle occupazionali, hanno una associazione inversa con lo sviluppo di melanoma. Questo non significa affatto che l'esposizione cronica sia protettiva per lo sviluppo di melanomi, in quanto i soggetti cronicamente esposti alle radiazioni UV hanno un rischio di sviluppare melanomi maggiore dei soggetti nient'affatto esposti. In definitiva, la modalità di esposizione alle radiazioni UV più significativamente correlata allo sviluppo di melanoma risulta essere quella intermittente, specie in età giovanile.

Esiste inoltre una significativa forte associazione tra il melanoma e le ustioni solari; numerosi autori considerano l'anamnesi positiva per ustioni solari quale indizio di esposizione intermittente. Tale relazione è maggiormente significativa per le popolazioni che vivono ad alte latitudini, ad esempio in Nord Europa, dove l'esposizione cronica al sole è esigua per la maggior parte dell'anno, mentre aumenta in modo molto importante durante le vacanze estive quando queste popolazioni a fototipo molto

³² Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*. 2005 Jan;41(1):45-60.

chiaro si spostano in paesi a minore latitudine (paesi mediterranei) dove l'esposizione al sole è massiva e frequentemente esita in ustioni solari.

I soggetti europei che vivono a latitudini più alte hanno un fenotipo chiaro e sono, quindi, più probabilmente esposti alle radiazioni solari in modalità intermittente, specie quando si recano per vacanza a latitudini minori.

Per quanto la modalità di esposizione alle radiazioni UV nelle età precoci sembri giocare un ruolo importante nello sviluppo di melanoma, essa è difficile da descrivere appropriatamente con studi retrospettivi. Ad oggi, la modalità di esposizione in età pediatrica non è stata raccolta in nessun database e si dovrebbe fare riferimento a dati anamnestici di episodi avvenuti molto tempo fa, con un grande rischio di errore.

Anche l'esposizione a radiazioni UV artificiali ha un ruolo riconosciuto dalla IARC nello sviluppo di melanoma (gruppo 1) e il quantitativo di radiazioni UVA emesso in una tipica seduta abbronzante è significativamente superiore rispetto all'esposizione che si verifica durante le attività ordinarie all'aria aperta. Inoltre, l'abbronzatura indotta dai raggi UV artificiali è virtualmente incapace di proteggere la cute dai danni al DNA indotti dalle radiazioni UV solari³³. Infine, il trattamento della psoriasi a base di fotochemioterapia a psoralene UV-A è associato con un aumentato rischio di melanoma³⁴. Dal punto di vista occupazionale: esistono alcuni dati, anche se non definitivi, su una possibile associazione tra attività di saldatura e melanoma cutaneo³⁵.

Nevi melanocitici e atipici o displastici

Un nevo melanocitico è una lesione pigmentata benigna data dalla iperproliferazione di melanociti e cellule nevice che producono melanina. Nel 1992 era stato ipotizzato che la relazione tra esposizione solare e sviluppo di nevi melanocitici fosse di tipo parabolico³⁶.

Il termine nevo atipico o nevo displastico invece fa riferimento due entità nosologiche benigne talvolta differenti se considerate dal punto di vista

³³ International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer*. 2007 Mar 1;120(5):1116-22.

³⁴ Stern RS; PUVA Follow up Study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol*. 2001 May;44(5):755-61.

³⁵ Falcone LM, Zeidler-Erdely PC. Skin cancer and welding. *Clin Exp Dermatol*. 2019 Mar;44(2):130-134.

³⁶ Marrett LD, King WD, Walter SD, et al. Use of host factors to identify people at high risk for cutaneous malignant melanoma [published erratum appears in *Can Med Assoc J* 1992 Dec 15;147(12):1764]. *CMAJ* 1992, 47, 445-453.

clinico o da quello istopatologico. La diagnosi clinica di nevo atipico o displastico è formulata dallo specialista dermatologo sulla base della presenza di alcune caratteristiche macroscopiche e microscopiche dell'aspetto del nevo che depongono a favore di un aumentato sospetto che lo stesso possa nascondere una sottostante displasia. L'identificazione istologica è importante in quanto il nevo displastico rappresenta un potenziale precursore del melanoma caratterizzato da atipia citologica e architetturale. Ad ogni buon conto, la maggior parte dei nevi displastici rimane stabile nel tempo, infatti hanno un rischio di trasformazione individuale molto basso.

Il numero di nevi melanocitari e nevi atipici è un fattore di rischio indipendente e molto importante per lo sviluppo di melanoma cutaneo non solo a partire dal nevo stesso, ma su tutta la cute³⁷. Secondo una recente revisione sistematica della letteratura, il rischio di sviluppare melanoma cutaneo per i soggetti con un numero di nevi melanocitari compreso tra 101 e 120 è quasi sette volte maggiore (RR = 6.89; 95% CI: 4.63, 10.25) di quello per i soggetti con un numero compreso tra 0 e 15 nevi melanocitari e soggetti con cinque nevi atipici hanno un rischio di melanoma maligno sei volte maggiore (RR = 6.52; 95% CI: 3.78, 11.25) di soggetti senza alcun nevo atipico. Sebbene tra il 30 e il 50% dei melanomi insorga in associazione con un nevo melanocitario quale ipotetico precursore benigno, la stragrande maggioranza dei nevi sono stabili e più probabilmente tendenti alla regressione che alla progressione in termini maligni, infatti il rischio che un nevo abbia una trasformazione maligna è stimata a 1:33.000 o meno per anno³⁸.

La presenza di un grande numero di nevi di un soggetto può indicare una maggiore propensione genetica a formare melanoma; tuttavia, non sono state ancora identificate tutte le mutazioni geniche eventualmente capaci di conferire un aumentato rischio di sviluppare melanoma eccetto per le mutazioni di CDKN2A e CDKN4A per il melanoma familiare ereditario. Pertanto, non può essere esclusa l'eventualità che alcuni dei geni associati allo sviluppo di nevi svolgano un ruolo diretto nella loro progressione a melanoma.

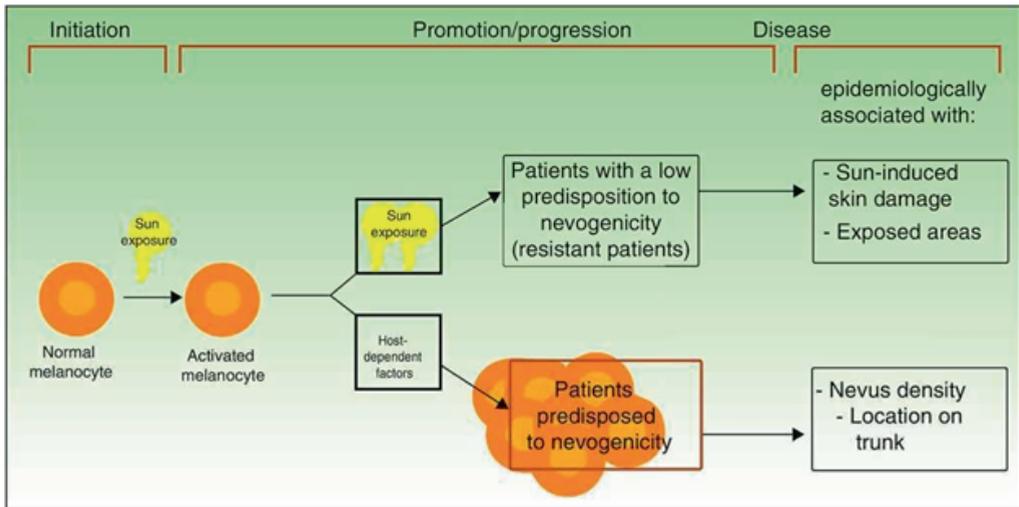
³⁷ Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer*. 2005 Jan;41(1):28-44.

³⁸ Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO Classification of Skin Tumours - WHO Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 11. ISBN-13: 978-92-832-2440-2. Pubblicato il 30 settembre 2018.

La grande numerosità dei nevi può anche indicare un'aumentata esposizione ad agenti, come le radiazioni UV, in grado di determinare in modo indipendente sia l'insorgenza di nevi che l'aumentato rischio di sviluppare melanomi. È pertanto ragionevole l'ipotesi che la presenza di nevi e l'esposizione solare abbiano un effetto moltiplicativo sul rischio di sviluppare melanoma.

Sempre più accreditata tra gli studiosi del campo, è la cosiddetta ipotesi³⁹ dei "percorsi divergenti", relativa all'interazione tra esposizione a radiazioni UV e nevi nell'insorgenza del melanoma cutaneo. I melanomi della testa e del collo sembrano insorgere con maggiore probabilità in persone con pochi nevi, che sviluppano numerose cheratosi attiniche e hanno avuto alti livelli di esposizione alle radiazioni UV (figura 9 - pathway descritto in alto). Al contrario, gli stessi tipi di melanoma insorgono a livello del tronco e delle gambe delle persone presentanti un gran numero di nevi (naevus-prone), che sviluppano raramente cheratosi attiniche e con bassi livelli di esposizione alle radiazioni UV (figura 9 - pathway descritto in basso). Secondo questa ipotesi, nei soggetti naevus-prone una anche breve esposizione alle radiazioni UV iniziale è in grado di scatenare una proliferazione melanocitaria che può evolvere in maniera neoplastica anche con esigua ulteriore esposizione (figura 9 - pathway descritto in basso). Al contrario, nei soggetti con una bassa tendenza a sviluppare nevi, per l'insorgenza dello stesso tipo di melanoma cutaneo sarebbe necessaria una esposizione prolungata alle radiazioni UV oltre all'esposizione scatenante iniziale. In questa seconda classe di soggetti, quindi, i melanomi tendono ad insorgere in zone classicamente fotoesposte (testa-collo) e sono associate a una esposizione cronica alle radiazioni UV con segni di foto danneggiamento (figura 9 - pathway descritto in alto).

³⁹ Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC. Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Jun 4;95(11):806-12.



Actas Dermosifiliogr. 2018;109:123-32

Figura 9. Pathway divergenti di sviluppo di melanoma a partire dall'esposizione solare e in base a fattori individuali⁴⁰

Fototipo

Il concetto di fototipo ovvero di "tipo di cute sulla base della reattività al sole", è stato formulato nel 1975 con lo scopo di classificare le persone con la pelle chiara e selezionare la corretta dose iniziale di UVA nel trattamento della psoriasi. La pigmentazione cutanea è classicamente ritenuta il principale meccanismo fotoprotettivo verso la cancerogenesi indotta dalle radiazioni UV⁴¹. La valutazione clinica della foto suscettibilità è essenzialmente basata sulla classificazione del fototipo redatta da Fitzpatrick e sulla minima dose in grado di indurre eritema (MED⁴²), che rispecchia il grado di colore della pelle⁴³. È ormai consolidato in letteratura che i soggetti con un fototipo chiaro hanno un maggior rischio di sviluppare melanoma cutaneo e/o non melanoma skin cancer fotoindotti.

⁴⁰ Martín-Gorgojo A, Nagore E. Melanoma Arising in a Melanocytic Nevus. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). 2018 Mar;109(2):123-132. English, Spanish.

⁴¹ Maresca V, Flori E, Picardo M. Skin phototype: a new perspective. Pigment Cell Melanoma Res. 2015 Jul;28(4):378-89.

⁴² 1 MED è l'equivalente di 15-30 minuti di esposizione solare a mezzogiorno nell'emisfero boreale a una latitudine di 20°-45° oppure 30 mJ/cm²

⁴³ Fitzpatrick TB. The Validity and Practicality of Sun-Reactive Skin Types I Through VI. Arch Dermatol. 1988;124(6):869-871.

Skin Color (Unexposed Skin)	Skin Type	Sunburn	Tan
White†	I	Yes	No
	II	Yes	Minimal
	III	Yes	Yes
	IV	No	Yes
Brown	V	No	Yes
Black	VI	No	Yes

*Based on verbal response regarding first, moderate (three minimal erythema doses) unprotected sun exposure for a period of 45 to 60 minutes. From Fitzpatrick.⁶

†The peoples of the world can be classified as white, brown, and black, and the ethnicity or "race" is only a cultural and political term with no scientific basis. Some Indians in southern Asia who are Caucasian have black skin, and there are blacks in North America who have light brown skin.

Figura 10. Fototipi cutanei secondo Fitzpatrick⁴³

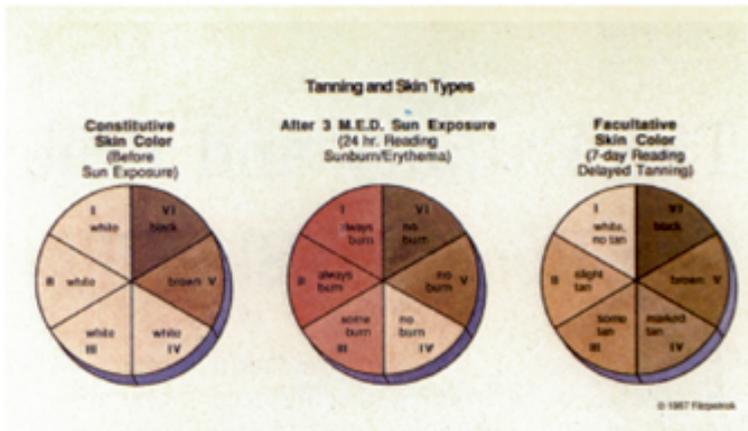


Figura 11. Capacità di abbronzarsi e fototipi secondo Fitzpatrick⁴³

Considerando anche l'ipotesi del percorso divergente nella cancerogenesi del melanoma precedentemente descritta, è possibile identificare due fenotipi clinici con un maggior rischio di sviluppare melanoma:

- soggetti con carnagione chiara, capelli rossi, predisposti a sviluppare lentiggini, ma con pochi nevi;
- soggetti con carnagione più scura e un consistente numero di nevi.

La letteratura più recente, inoltre, mostra come nelle aree cutanee depigmentate della vitiligine la dose di UV suberitematogena corrisponda a quella del fototipo cutaneo del soggetto⁴⁴ e che i soggetti albini non presentano un'incidenza di melanoma maggiore se comparata ai soggetti con caratteristiche fenotipiche rosse⁴⁵, suggerendo che la melanina non sia l'unico fattore responsabile della suscettibilità ai raggi UV. Numerosi altri fattori creano una rete di interazioni metaboliche che lavorano insieme per la fotoprotezione della pelle e per la appropriata funzione di barriera che costituisce. Tutti questi elementi giocano un ruolo nel definire il fondamento biochimico della suscettibilità individuale al sole. Eumelanina e feomelanina sono ovviamente cruciali in termini di fotoprotezione sia per il loro apporto quantitativo sia per quello qualitativo. I prodotti intermedi e quelli finali della eumelanogenesi (DHICA) e della feomelanogenesi contribuiscono in maniera differente alla fotoprotezione o, nel caso della feomelanina, al fenomeno della suscettibilità cutanea al sole.

Storia personale o familiare di melanoma

Numerosi studi hanno appurato che il rischio di melanoma cutaneo in soggetti con una precedente diagnosi di melanoma cutaneo sia estremamente alto specie nei primi due anni dopo la diagnosi del primo⁴⁶. Dal momento che tale rischio rimane estremamente elevato anche nei successivi 20 anni dopo la prima diagnosi, in questi soggetti è indicato andare ad implementare tutte le misure a lungo termine di prevenzione e di sorveglianza⁴⁷.

Studi di popolazione hanno evidenziato che fino al 13% dei soggetti con melanoma cutaneo hanno un familiare di primo grado con storia di melanoma cutaneo. Il rischio aumentato di sviluppare melanoma per i familiari dei soggetti con melanoma è probabilmente un riflesso di esposizioni e caratteristiche genetiche condivise. I dati dei registri dei tumori, infatti, hanno mostrato che il rischio relativo di insorgenza di melanoma nella prole di un genitore affetto è intorno a 2, quello di un

⁴⁴ Briganti S, Caron-Schreinemachers AL, Picardo M, Westerhof W. (2012). Anti-oxidant defence mechanism in vitiliginous skin increases with skin type. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 26, 1212- 1219.

⁴⁵ Greaves, M. (2014). Was skin cancer a selective force for black pigmentation in early hominin evolution? Proc. Biol. Sci. 281, 20132955.

⁴⁶ Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. Eur J Cancer. 2005 Sep;41(14):2040-59.

⁴⁷ Goggins WB, Tsao H. A population-based analysis of risk factors for a second primary cutaneous melanoma among melanoma survivors. Cancer. 2003 Feb 1;97(3):639-43.

fratello è intorno a 3 e quello di un soggetto che ha sia un fratello che un genitore affetto da melanoma è intorno a 9⁴⁸. Non è stato possibile individuare la mutazione di un singolo gene che fosse responsabile del melanoma familiare; tuttavia, la maggior parte dei melanomi familiari sembrano essere dovuti all'ereditarietà di mutazioni di geni ad alto rischio come CDKN2A e di geni a basso rischio come quello codificante per il recettore 1 della melanocortina (MC1R).

⁴⁸ Hemminki K, Zhang H, Czene K. Familial and attributable risks in cutaneous melanoma: effects of proband and age. *J Invest Dermatol.* 2003 Feb;120(2):217-23.

	Fattore di rischio	SRR
Presenza di nevi melanocitici	16-40 nevi comuni	RR:1.47, 1.36-1.59
	41-60 nevi comuni	RR:2.24, 1.90-2.64
	61-80 nevi comuni	RR:3.26, 2.55-4.15
	81-100 nevi comuni	RR:4.74, 3.44-6.53
	101-120 nevi comuni	RR:6.89, 4.63-10.25
	1 nevo atipico	RR:1.60, 1.38-1.85
	2 nevi atipici	RR:2.56, 1.91-3.43
	3 nevi atipici	RR:4.10, 2.64-6.35
	4 nevi atipici	RR:6.55, 3.65-11.75
	5 nevi atipici	RR:10.49, 5.05-21.76
	Nevo melanocitico congenito largo (> 20 cm)	2%
Caratteristiche fenotipiche	Presenza di numerose lentiggini	RR:2.10, 1.80-2.45
	Fototipo I	RR:2.09, 1.67-2.58
	Colore rosso o chiaro di capelli	RR:3.64, 2.56-5.37
	Occhi chiari	RR:1.47, 1.28-1.69
	Pelle chiara	RR:2.06, 1.68-2.52
Storia familiare o personale di melanoma, tumori cutanei non melanoma, lesioni cutanee premaligne	Storia familiare di melanoma	RR: 1.74, 1.41-2.14
	Pregresso melanoma in situ	SIR: 4.59, 4.37-4.82
	Pregresso melanoma invasivo	SIR: 5.42, 5.23-5.61
	Pregressi tumori cutanei non-melanoma e lesioni premaligne	RR:4.28, 2.80-6.55
	Presenza di lentigo attiniche (danno attinico)	RR:1.61, 1.31-1.99
Pattern di esposizione a radiazioni ultraviolette	Esposizione solare intensa e intermittente	RR:1.20, 1.08-1.34
	Pregresse ustioni solari	RR:2.02, 1.24-3.29
	Esposizione a radiazioni ultraviolette artificiali	RR: 1.87, 1.41-2.48
	Esposizione a radiazioni ultraviolette artificiali prima dei 35 anni	RR: 2.03, 1.73-2.37

SRR: Summary Relative Risk; RR: Relative Risk (95%CI); SIR: Standardized Incidence Ratio (95%CI).

Figura 12. Rischio relativo e fattori di rischio per melanoma cutaneo

3. Patogenesi

Classicamente, i melanomi cutanei sorgono dai melanociti cutanei passando attraverso due principali fasi di progressione:

- fase di crescita radiale (*Radial Growth Phase* – RGP): lesioni pigmentate iniziali a patch o a placca che si espandono più o meno radialmente secondo un cerchio imperfetto lungo l'asse orizzontale della cute;
- fase di crescita verticale (*Vertical Growth Phase* – VGP): formazione tumorale che può infiltrare il derma o sopraelevare l'epidermide formando un nodulo la cui direzione di crescita è l'asse verticale della cute (sopra o sotto il livello della cute).

Sulla base della presenza o assenza di RGP e le sue varianti sono state inizialmente riconosciute tre macrocategorie di melanoma:

- melanoma nodulare (*nodular melanoma* – NM): VGP melanoma senza RGP, ma con una morfologia nodulare precocemente riconoscibile;
- melanoma a diffusione superficiale o melanoma pagetoide (*superficial spreading melanoma* – SSM): lesione diffusiva che si modifica nel tempo e capace di sparpagliare le cellule neoplastiche attraverso l'epidermide secondo un pattern che ricorda la malattia di Paget del seno;
- lentigo maligna melanoma (LMM): melanoma associato a severe evidenze istologiche di danno solare che tende ad avere uno sviluppo letinginoso più che pagetoide, caratterizzato da una proliferazione melanocitaria delle singole cellule lungo la giunzione dermo-epidermica.

Le differenze tra queste categorie sono state successivamente integrate da osservazioni epidemiologiche, cliniche, istopatologiche e genomiche dalle quali è emersa l'esistenza di nove percorsi patogenetici alternativi nella genesi dei diversi istotipi di melanoma⁴⁹. Il primo aspetto che la classificazione più recente dei melanomi prende in considerazione è la presenza di un danno solare cumulativo (*Cumulative Solar Damage* – CSD) della cute circostante la lesione melanocitaria in esame, identificando pertanto i CSD melanoma e i no-CSD melanoma. Per quanto riguarda il primo gruppo esistono tre percorsi patogenetici principali:

⁴⁹ Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Arch Pathol Lab Med.* 2020 Apr;144(4):500-522.

- il I *pathway* che porta all'insorgenza di SSM e di un sottogruppo di NM associati a un basso grado di danno solare cumulativo (low-CSD melanoma) sulla cute circostante la lesione;
- il II *pathway* che porta al LMM e a un altro sottogruppo di NM associati a un alto grado di danno solare cumulativo (high-CSD melanoma) sulla cute circostante la lesione;
- il III *pathway* che porta a melanoma desmoplastico associato a un alto grado di danno solare cumulativo (high-CSD melanoma) sulla cute circostante la lesione.

L'OMS ha classificato le lesioni melanocitarie sulla base del pattern di esposizione, oltre che sulla base del danno solare cumulativo. Sono stati quindi individuate lesioni melanocitarie insorte su cute esposta in maniera intermittente al sole e lesioni melanocitarie insorte su cute esposta cronicamente al sole⁵⁰. Non tutte le lesioni riportate sono di stretto interesse indennitario e pertanto non rientrano nell'argomento della presente trattazione.

I no-CSD melanoma come melanomi acrali, alcuni melanomi su nevi congeniti, melanomi su nevi blu, melanoma di Spitz, melanomi mucosali e uveali insorgono attraverso percorsi patogenetici (IV-V-VI-VII-VIII-IX) nei quali l'esposizione a raggi UV sembra svolgere ruolo eziologico relativamente significativo o irrilevante.

Tumori melanocitari insorti su cute esposta in maniera intermittente al sole
Low-CSD melanoma (melanoma a diffusione superficiale)
Lentigo semplice e nevo melanocitico lentiginoso
Nevo giunzionale
Nevo composto
Nevo dermico
Naevus spilus
Nevi di siti speciali (seno, ascella, scalpo e orecchio)
Halo naevus
Nevo di Meyerson
Nevo ricorrente
Nevo displastico
Nevo penetrante in profondità
Melanocitoma pigmentato epiteloide
Nevo combianto, compreso nevo combianto con BAP-1 inattivato e melanocitoma
Tumori melanocitari insorti su cute esposta in maniera cronica al sole
Lentigo maligna
Melanoma desmoplastico

⁵⁰ Linee guida SIAPEC-IAP. Diagnosi istopatologica e molecolare delle lesioni melanocitarie. Roma, 8 aprile 2022. Tabella 1

Panorama genomico dei melanomi

Come altri tumori, i melanomi insorgono attraverso l'accumularsi di mutazioni genetiche in grado di attivare costitutivamente il percorso di segnalazione intracellulare che promuove la crescita e contestualmente in grado di inibire i meccanismi di soppressione cellulare.

Il percorso di segnalazione intracellulare che promuove la crescita del melanocita può essere alterato in vari modi e a vari livelli, ad esempio si possono verificare mutazioni attivanti della catena chinasi *MAPK*, con attivazione costitutiva dei recettori a monte (*KIT*) che inibiscono la regolazione negativa a valle (*RAS*, *NF1*) e hanno effetti attivatori della replicazione cellulare (*BRAF*, *cyclina D1*).

Il *checkpoint G1/S* è un altro target di mutazioni che comportano l'arresto della sua funzione di limite all'entrata del melanocita nel ciclo cellulare. Nei melanomi cutanei, infatti, sono molto comuni delezioni o mutazioni che inattivano la *CDKN2A* (codificante per *p16*) oppure, in alternativa, amplificazioni o mutazioni di *CDK4* (che codifica per la chinasi target di *p16*) e perdita di *RB1*. Queste mutazioni di *CDKN2A* e *CDK4* sono state anche individuate in cellule della linea germinale e predispongono i soggetti portatori a melanoma ad alta penetranza.

Negli stadi precoci di evoluzione del melanoma risulta comunemente mutato il promotore *TERT* che causa un'aumentata espressione delle telomerasi capaci di allungare il periodo replicativo delle cellule, evitando la senescenza che accompagna l'accorciamento dei telomeri. Anche le mutazioni di *TERT* nella linea germinale sono fattori di particolare suscettibilità al melanoma.

Sebbene gli istotipi di melanoma condividano le alterazioni dei percorsi di segnalazione intracellulare che promuovono la crescita cellulare che abbiamo appena descritto, il modo in cui avviene tale deregolazione è sostanzialmente diverso a seconda dell'origine della mutazione. I meccanismi mutazionali capaci di determinare queste alterazioni genetiche variano molto a seconda del tipo di melanoma in esame.

I melanomi che insorgono su cute con un qualsiasi grado di CSD presentano un numero straordinariamente alto di mutazioni puntiformi, soprattutto sostituzioni di citosine con timidine dei siti dipirimidinici, marchio tipico di mutazioni indotte da radiazioni UV. Gli high-CSD melanomi presentano il carico mutazionale maggiore (mediamente 30 mutazioni/Mb di DNA), questo carico è massimo nel melanoma desmoplastico che presenta una mediana di 62 mutazioni/Mb di DNA; i low-CSD melanomi presentano circa 15 mutazioni/Mb di DNA.

Al contrario i no-CSD melanomi insorgono attraverso percorsi patogenetici che comportano un carico mutazionale basso e senza il marchio genetico tipico dell'irraggiamento solare (mutazioni puntiformi – sostituzioni di basi). Questi melanomi sono invece caratterizzati da importanti cambiamenti nel numero di copie di specifici geni, comprese le amplificazioni ad alto livello multiple. Le amplificazioni del numero di copie dei geni insorgono precocemente nella progressione del melanoma e sembrano essere l'elemento predominante nel determinare l'aspetto dei loro genomi.

Le molteplici mutazioni riscontrate nei melanomi completamente evoluti insorgono con una sequenza tipica. Inizialmente i nevi sono la sede di singole mutazioni della catena chinasi *MAPK*, ad esempio, a livello di *BRAF p.V600* nei nevi acquisiti oppure a livello di *NRAS* nei nevi congeniti e in alcuni nevi acquisiti, oppure una mutazione di *HRAS* o una fusione di *ALK*, *BRAF*, *ROS1*, *NTRK1*, *NTRK3*, *MET* o *RET* nei nevi di spitz, oppure ancora una mutazione di *GNAQ* o *GNA11* nei nevi blu. Queste mutazioni, come singoli eventi, possono essere sufficienti ad innescare la proliferazione di un clone melanocitario che è tuttavia regolata da molteplici meccanismi di senescenza cellulare. L'espansione clonale di questi melanociti parzialmente mutati incrementa la probabilità che uno dei cloni acquisisca un'ulteriore mutazione patogenetica capace di scavalcare i meccanismi che bloccano l'ipereplicazione nei nevi. È questa seconda mutazione a consentire una proliferazione illimitata del clone selezionato nel contesto del nevo melanocitario con un ulteriore incrementato rischio di insorgenza di nuove mutazioni. Questo processo è stato denominato "proliferazione atipica spitzoide" e può insorgere anche nei melanociti dei nevi comuni acquisiti che nascondono mutazioni di *BRAF p.V600E* capaci di innescare il ciclo cellulare. La replicazione di questi cloni melanocitari può comportare la perdita biallelica di *BAP1* che esita nello sviluppo di un clone di cellule epitelioidi più grandi con mutazione a livello di *BRAF* (innesca la replicazione) e perdita di *BAP1* (perdita del controllo proliferativo dato dalla senescenza).

I nevi possono quindi rivelarsi dei precursori dei melanomi perché in essi sono presenti melanociti parzialmente mutati che già nascondono una delle molteplici mutazioni necessarie per la trasformazione in melanoma. L'espansione clonale del melanocita in cui è originata la mutazione in centinaia di migliaia di cellule figlie portatrici della stessa mutazione aumenta la probabilità che una di queste cellule acquisisca un'ulteriore mutazione patogena sopra la precedente. Le radiazioni UV a livello nevico

sono i principali fattori di rischio in grado di generare queste mutazioni secondarie che in ultima istanza comportano lo sviluppo di melanoma.

Nei *low-CSD* melanoma le mutazioni di *BRAF p.V600*, in particolare *p.V600E*, sono responsabili della maggior parte delle mutazioni attivanti la catena chinasi *MAPK*. Al contrario, negli *high-CSD* melanoma si vedono altre mutazioni di *BRAF* o più frequentemente mutazioni con perdita di funzione di *NF1* o mutazioni attivanti *NRAS* o *KIT*. Queste differenze a livello delle alterazioni genetiche, insieme alla differente età di insorgenza (i *low-CSD* insorgono in soggetti più giovani) e l'associazione a precursori differenti (i *low-CSD* melanoma spesso insorgono a partire da nevi a differenza degli *high-CSD*) hanno supportato l'ipotesi del duplice percorso e la proposta di classificare questi melanomi come due categorie separate, sebbene entrambi legati eziologicamente all'esposizione a radiazioni UV²⁸.

4. Clinica e diagnosi

Le manifestazioni clinico-morfologiche di melanoma cutaneo possono essere descritte, come proposto dal protocollo del Gruppo Italiano Polidisciplinare sul Melanoma, con i seguenti termini:

- melanoma piano: non palpabile o palpabile di forma irregolare e di diametro solitamente superiore a 6 mm con crescita orizzontale;
- melanoma piano-cupoliforme: lesione pigmentata come il melanoma piano caratterizzata dalla presenza di una papula o di un nodulo;
- melanoma cupoliforme: lesione papulare o nodulare a superficie liscia o convessa di colore bruno-nerastro o acromica, spesso ulcerata e sanguinante⁵¹.
- I melanomi possono anche avere l'aspetto di lesioni polipoidi o verrucose pigmentate oppure possono essere acromici (melanoma amelanotico).

Il melanoma cutaneo, in confronto alle altre neoplasie, ha il vantaggio che la localizzazione cutanea può favorire una identificazione precoce senza approcci invasivi. L'autoesame cutaneo è il primo livello di screening per melanoma e lesioni precancerose e si basa sull'autosservazione mensile delle lesioni melanocitarie cutanee facendo riferimento al semplice criterio "A-B-C-D-E"⁵².

La dermatoscopia, o microscopia in epiluminescenza o microscopia cutanea di superficie, è una metodica non invasiva che consente di visualizzare le caratteristiche morfologiche degli strati superficiali della cute. L'esecuzione dell'esame dermatoscopico da parte di un osservatore esperto determina un incremento dell'accuratezza diagnostica di circa il 10-25% rispetto all'esame clinico a occhio nudo.

La videodermatoscopia (VD) è una tecnica non invasiva che consente la visione diretta della cute su un monitor a ingrandimenti variabili (da 4× a 1000×) grazie a una telecamera applicata al dermatoscopio. Le immagini così ottenute possono essere immagazzinate, mediante appositi software,

⁵¹ Linee Guida e raccomandazioni SIDeMaST. Melanoma cutaneo. Pacini Editore S.p.A. Pisa, 2011. ISBN 978-88-6315-231-9. Pag 255.

⁵² Duarte AF, Sousa-Pinto B, Azevedo LF, Barros AM, Puig S, Malveyh J, Haneke E, Correia O. Clinical ABCDE rule for early melanoma detection. Eur J Dermatol. 2021 Dec 1;31(6):771-778.

A Asimmetria

B Bordi irregolari

C Colore irregolare

D Diametro (> 6 mm)

E Evoluzione

in un personal computer. La VD è utilizzata principalmente per lo studio delle lesioni pigmentate della cute mediante la tecnica della microscopia in epiluminescenza, che consiste nella frapposizione tra lo strumento e la cute di un liquido trasparente (olio, acqua, alcol) e di un vetrino; in questo modo, eliminando l'effetto di riflessione della luce, si rende lo strato corneo trasparente, consentendo all'operatore di visualizzare le strutture presenti nell'epidermide fino al derma superficiale. Recentemente, mediante i nuovi sistemi a luce polarizzata, possono essere ottenuti gli stessi risultati senza l'applicazione del liquido. Anche per la dermatoscopia esistono dei criteri per il riconoscimento di una lesione maligna⁵³.

Il *reticolo pigmentario* è il marcatore delle lesioni melanocitiche caratterizzato da un disegno reticolare od a canestro più o meno accentuato. Il disegno della rete nei nevi melanocitici è poco accentuato, a maglie regolari, a linee sottili e strette e sfuma gradualmente verso la periferia. Invece nel melanoma presenta una struttura spessa, di colore nero a maglie irregolari (reticolo atipico) che si interrompe bruscamente alla periferia dove si può suddividere in multiple branche di colore nero o marrone scuro.

Le *strie radiali* assenti nel nevo melanocitico, sono strutture periferiche del reticolo atipico che si presentano in gruppi ravvicinati, e paralleli, orientati radialmente.

Gli *pseudopodi* assenti nel nevo melanocitico, sono strutture periferiche del reticolo atipico, ma a differenza delle strie radiali sono incurvati, come proiezioni a forma di dito. Occasionalmente possono presentare piccole nodosità sui loro apici, come delle ramificazioni.

I *globuli marroni* sono corpi sferici rotondi od ovali, di colore dal marrone scuro al nero brunastro. Sono uniformi nei nevi, mentre possono variare di dimensioni, forma e colore nei nevi atipici e nei melanomi.

I *punti neri* sono piccole strutture globulari, a carattere focale, intensamente nerastre per la presenza di numerosi melanociti o di melanina libera a livello dello strato corneo, sono strutture più piccole rispetto ai globuli. Nei nevi melanocitici sono distribuiti regolarmente e omogenee per forma e dimensione. Distribuiti irregolarmente, anche alla periferia e disomogenei per forma e dimensione nei melanomi.

⁵³ Bernengo MG, Peris K, De Giorgi V, Aricò M, Argenziano G, Borgognoni, Bottoni U, Calvieri S, Catricalà C, Chimenti S, Fargnoli MC, Pimpinelli N, Quaglino P. Melanoma cutaneo, Linee guida e raccomandazioni SIDeMaST 2011. Pacini Editore S.p.A. Pisa, 2011. ISBN 978-88-6315-231-9. Tabella pag 255-256.

La *pigmentazione diffusa* è rappresentata da aree di iperpigmentazione dell'epidermide e/o del derma superficiale. Nel nevo melanocitico è distribuita regolarmente al centro della lesione, nel melanoma è irregolare nelle forme e disomogenea nella distribuzione del colore.

Le *strutture di regressione* sono caratterizzate da aree bianche (fibrosi) o anche rosate per formazione di nuovi vasi sanguigni ed infiammazione. Altro aspetto della regressione, spesso presente nel melanoma, è la presenza di aree grigio-bluastre che si presentano sia sotto forma di granuli sia come agglomerati di macchie mal definite.

Il *velo bianco bluastr* è cromaticamente simile al fondo di bicchiere a carattere uniforme e diffuso o focalmente variabile ed irregolare. Si evidenzia in lesioni pigmentate aventi una forte pigmentazione omogenea di colore nero o bruno intenso associato ad ispessimento dell'epidermide, spesso presente nel melanoma.

Il *pattern vascolare atipico* si può presentare con vasi a virgola, vasi lineari irregolari, vasi puntiformi e polimorfi. Spesso presenti nel melanoma (30-40% dei melanomi specie in lesioni con spessore > 1mm), assenti nei nevi melanocitici.

La diagnosi clinica di melanoma è fortemente condizionata dall'esperienza del clinico ed è talvolta difficoltosa, con una sensibilità che varia tra il 50 e l'85%, grazie alla dermatoscopia che permette di aumentare l'accuratezza diagnostica, di migliorare l'interpretazione nei casi di melanomi difficili e di ridurre il numero di escissioni inutili. Indicatore clinico rilevante nel riconoscimento dei melanomi è il segno del "brutto anatroccolo", ovvero un nevo con caratteristiche cliniche diverse rispetto a quelle generalmente condivise dai nevi di quello stesso individuo ha più probabilità di rivelarsi un melanoma.

Il gold standard per la diagnosi di melanoma cutaneo rimane l'esame istopatologico associato alle caratteristiche cliniche e agli importanti contributi delle analisi immunoistochimiche e genetiche.

La biopsia cutanea è una tecnica chirurgica che consiste nella rimozione di una lesione cutanea (o di una porzione di questa) a fini diagnostici e/o terapeutici. Si differenziano le seguenti tipologie di biopsia cutanea:

- I. Biopsia escissionale: escissione della lesione cutanea nella sua interezza per diagnosi ed eventuale trattamento;
- II. Biopsia incisionale: asportazione di una parte della lesione a fini diagnostici;

- III. Biopsia tangenziale o “shave”: rimozione della lesione mediante bisturi, forbice o lama ricurva (rasoio) con taglio orizzontale per diagnosi e/o trattamento;
- IV. Biopsia punch: asportazione di un cilindro di cute di dimensioni variabile da 2 a 8 mm per la diagnosi;
- V. Biopsia per curettage: raschiamento eseguito con una lama rotonda di una curette e consente di asportare frammenti superficiali di una lesione cutanea;
- VI. Agoaspirato: prelievo di una parte della lesione mediante l’inserimento di un ago sottile direttamente nella lesione. Sul materiale aspirato viene eseguito esame citologico.

La biopsia escissionale del melanoma effettuata con margini in cute sana non inferiori ai 2 mm consente di valutare i parametri prognostici necessari alla diagnosi istopatologica e alla stadiazione patologica ed alla pianificazione della successiva strategia terapeutica. In sede di biopsia escissionale è opportuno tenere in considerazione la sede della lesione per permettere di operare secondo le linee di Langer cutanee e l’eventuale successivo intervento definitivo di allargamento ed eventuale biopsia del linfonodo sentinella. Biopsie shave, laser, diatermocoagulazioni non sono di norma eseguite per sospetto melanoma in quanto non permettono una valutazione completa della lesione ed uno staging patologico accurato. In caso di lesioni melanocitarie estese quali lentigo maligna o nevi congeniti giganti o per lesioni localizzate in sedi particolari quali il volto, il cuoio capelluto, la regione palmo-plantare e le sedi sub-ungueali può trovare indicazione la biopsia incisionale mirata o “punch biopsy”, preferibilmente guidata dalla dermatoscopia e/o dalla microscopia laser confocale. In questo caso, ai fini di un’idonea valutazione istologica, è opportuno evitare che il frammento cutaneo contenente la lesione subisca discontinuità tessutale da pinzettatura, danni tissutali da fenomeni di elettrocuzione, artefatti di stiramento o distorsione⁵⁴.

La diagnosi istopatologica dei tumori melanocitari si basa sulla valutazione morfologica di parametri cito-architetturali e può essere integrata con indagini immunoistochimiche e molecolari ancillari. I criteri morfologici

⁵⁴ Linee guida SIAPEC-IAP. Diagnosi istopatologica e molecolare delle lesioni melanocitarie. Roma, 8 aprile 2022. Paragrafo 3.1

architetture e citologici da considerare nella diagnosi differenziale tra nevo melanocitico e melanoma sono i seguenti⁵⁵:

- ✓ Dimensioni della lesione: un diametro maggiore di 4 mm depone a favore del sospetto di melanoma in quanto la maggior parte dei melanomi diagnosticati ha un diametro di almeno 4 mm, ma esistono numerose eccezioni;
- ✓ Asimmetria nella distribuzione dei melanociti (per le lesioni dermo-epidermiche): dopo aver tracciato una linea ideale che divida a metà la lesione, si paragona la densità e il pattern di distribuzione dei melanociti ai due lati della linea. Una proliferazione melanocitaria asimmetrica depone per la diagnosi di melanoma;
- ✓ Circostrizione della lesione: si definisce “ben circoscritta” la proliferazione melanocitaria che termina lateralmente con una teca di melanociti. La maggior parte dei melanomi tendono ad avere margini indistinti con melanociti singoli;
- ✓ Architettura della lesione: valutare se la proliferazione melanocitaria è in singole unità oppure in teche, nonché la presenza di confluenza di melanociti in aggregati anisodimensionali.
- ✓ Distribuzione del pigmento: valutare se il pigmento è distribuito in maniera asimmetrica e disomogenea nel contesto della lesione;
- ✓ Fronte di crescita della lesione: valutare se il fronte di crescita in profondità presenta un profilo infiltrante;
- ✓ Crescita pagetoide: la risalita di melanociti al di sopra della giunzione dermo-epidermica (risalita pagetoide) è un importante criterio a favore di melanoma. Si possono osservare aspetti di pagetoidismo anche nei nevi melanocitici in sede acrale, oppure di altra sede ma sottoposti a traumatismi, escoriazioni, abrasioni o esposizione a raggi UV;
- ✓ Configurazione dell'epidermide: l'atrofia è l'alterazione epidermica più comunemente osservata nei melanomi;
- ✓ Citologia dei melanociti: la presenza di pleomorfismo, ipercromasia, nucleoli prominenti depone a favore del sospetto di melanoma;
- ✓ Assenza di maturazione: si definisce “maturazione” la progressiva diminuzione nella dimensione dei nuclei dei melanociti nelle porzioni profonde di una proliferazione melanocitaria. L'assenza di maturazione è più comunemente osservata nei melanomi;

⁵⁵ Linee guida SIAPEC-IAP. Diagnosi istopatologica e molecolare delle lesioni melanocitarie. Roma, 8 aprile 2022. Paragrafo 3.2

- ✓ Attività mitotica: la presenza di mitosi, soprattutto se atipiche, nelle porzioni profonde di una lesione depone maggiormente per una diagnosi di melanoma;
- ✓ Danno attinico: la presenza di marcato danno attinico (elastosi) nel derma circostante la lesione depone maggiormente per una diagnosi di melanoma.

5. Stadiazione

Dal gennaio 2018, il melanoma deve essere stadiato secondo la classificazione TNM descritta dall'8° edizione *dell'American Joint Committee on Cancer*, riportata per esteso in Tabella.

Tabella 4. Classificazione TNM melanoma - 8° edizione AJCC - 2018

Categoria T	Spessore di Breslow	Ulcerazione
T1 ≤ 1,0 mm T1a T1b	a: <0,8 mm b: <0,8 mm 0,8-1,0 mm	Assente Presente Assente/Presente
T2 >1,0-2,0 mm T2a T2b	a: >1,0-2,0 mm b: >1,0-2,0 mm	Assente Presente
T3 >2,0-4,0 mm T3a T3b	a: >2,0-4,0 mm b: >2,0-4,0 mm	Assente Presente
T4 > 4,0 mm T4a T4b	a: > 4,0 mm b: > 4,0 mm	Assente Presente
Categoria N	N° di linfonodi regionali coinvolti	Metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi
N1 N1a N1b N1c	1 linfonodo coinvolto oppure metastasi intransit, satelliti, e/o microsatellitosi in assenza di linfonodi regionali coinvolti a: 1 linfonodo clinicamente occulto (diagnosticato con biopsia del linfonodo sentinella) b: 1 linfonodo dimostrato clinicamente c: Linfonodi regionali non coinvolti	a: Assenti b: Assenti c: Presenti

N2	2-3 linfonodi coinvolti oppure metastasi intransit, satelliti, e/o microsatellitosi con 1 linfonodo regionale coinvolto a: 2 o 3 linfonodi clinicamente occulti (diagnosticati con biopsia del linfonodo sentinella) b: 2 o 3 linfonodi, di cui almeno 1 dimostrato clinicamente c: 1 linfonodo clinicamente occulto o diagnosticato clinicamente	a: Assenti b: Assenti c: Presenti
N2a		
N2b		
N2c		
N3	4 o più linfonodi coinvolti oppure metastasi intransit, satelliti, e/o microsatellitosi con 2 o più linfonodi regionali coinvolti oppure qualsiasi numero di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti) con o senza metastasi in transit, satelliti e/o microsatellitosi a: 4 o più linfonodi clinicamente occulti (diagnosticati con biopsia del linfonodo sentinella) b: 4 o più linfonodi, di cui almeno 1 dimostrato clinicamente oppure presenza di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti), in qualsiasi numero c: 2 o più linfonodi clinicamente occulti o diagnosticati clinicamente e/o presenza di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti), in qualsiasi numero	a: Assenti b: Assenti c: Presenti
N3a		
N3b		
N3c		

Sede	Sede Anatomica	LDH
M1	Evidenza di metastasi a distanza	
M1a	a: Metastasi a distanza alla cute, tessuti molli compreso il muscolo e/o linfonodi non regionali	Non valutato o non specificato
M1a (0)		Non elevato
M1a (1)		Elevato
M1b	b: Metastasi a distanza al polmone con o senza sedi di malattia M1a	Non valutato o non specificato
M1b (0)		Non elevato
M1b (1)		Elevato
M1c	c: Metastasi a distanza a sedi viscerali diverse dal SNC con o senza sedi di malattia M1a oppure M1b	Non valutato o non specificato
M1c (0)		Non elevato
M1c (1)		Elevato
M1d	d: Metastasi a distanza al SNC con o senza sedi di malattia M1a, M1b oppure M1c	Non valutato o non specificato
M1d(0)		Non elevato
M1d(1)		Elevato

Secondo questo sistema di stadiazione, lo spessore secondo Breslow deve essere arrotondato al decimo di millimetro (0,1 mm) più vicino (ad esempio, melanomi di spessore compreso tra 0,75 e 0,84 devono refertati con spessore pari a 0,8 mm oppure melanomi di spessore compreso tra 0,95 mm e 1,04 mm devono essere refertati con spessore pari a 1,0 mm). Tx indica spessore secondo Breslow non valutabile, T0 indica la condizione di non evidenza di un tumore primario, mentre Tis indica un melanoma *in situ*.

Questo nuovo sistema di stadiazione usa i termini malattia "clinicamente occulta" oppure "documentata clinicamente" e non più i termini "micrometastasi" o "macrometastasi". Il "tumor burden" del linfonodo sentinella non serve per la definizione della categoria N. Le metastasi in transit sono definite come metastasi dermiche e/o sottocutanee clinicamente evidenti poste a una distanza >2 cm dal melanoma primitivo, nella regione compresa tra il tumore primitivo ed il primo gruppo di linfonodi loco-regionali. Sulla base della classificazione TNM sopra descritta il melanoma cutaneo viene stadiazione come descritto nella tabella seguente.

Tabella 5. Stadiazione melanoma

Stadio clinico				Stadio patologico			
Stadio 0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
Stadio IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0		T1b	N0	M0
Stadio IB	T2a	N0	M0	IB	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0		T2b	N0	M0
Stadio IIA	T3a	N0	M0	IIA	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0		T3b	N0	M0
Stadio IIB	T4a	N0	M0	IIB	T4a	N0	M0
	T4b	N0	M0		T4b	N0	M0
Stadio IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b	N0	M0
Stadio III	Qualsiasi T	≥N1	M0	IIIA	T1-2a	N1a	M0
					T1-2a	N2a	M0
				IIIB	T0	N1b-c	M0
					T1-2a	N1b-c	M0
					T1-2a	N2b	M0
					T2b-3a	N1a-2b	M0
				IIIC	T0	N2b-c	M0
					T0	N3b-c	M0
					T1a-3a	N2c-3c	M0
					T3b-4a	Qualsiasi N	M0
					T4b	N1a-2c	M0
				IIID	T4b	N3a-c	M0
Stadio IV	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1	IV	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1

Secondo il "*protocollo diagnostico-terapeutico - melanoma cutaneo*"⁵⁶ dell'Istituto nazionale dei tumori di Milano, è opportuno che tutti i pazienti affetti da melanoma cutaneo che devono essere sottoposti a trattamenti medici e/o chirurgici ricevano una completa stadiazione di partenza: TC torace-addome-encefalo con mezzo di contrasto eseguita prima di ogni ricovero e/o trattamento medico indipendentemente dallo stadio. Sono esclusi a questa stadiazione i melanomi T1a.

⁵⁶ Maurichi A, Gallino G, Mattavelli I, Barbieri C, Di Guardo L, Cimminiello C, Valeri B, Maccauro M, Protocollo diagnostico-terapeutico - melanoma cutaneo, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, 31.01.2019

6. Prognosi

La prognosi⁵⁷ del melanoma cutaneo ai primi stadi (I e II) è generalmente buona con una sopravvivenza a 5 anni che varia dal 99% per lo stadio IA al 82% per lo stadio IIC. Più eterogenea è la prognosi dei soggetti con melanoma al III stadio che può variare da una sopravvivenza a 5 anni del 93% per lo stadio IIIA a una del 32% per lo stadio IIID. I soggetti con melanoma al IV stadio hanno storicamente una prognosi infausta con decesso in 6-7 mesi e sopravvivenza a 5 anni < 10%⁵⁸. In generale l'evoluzione prognostica di un melanoma è condizionata in modo determinante da numerosi fattori; pertanto, il modello di refertazione del melanoma cutaneo consigliata dal Panel di esperti raccomanda che siano inclusi i seguenti parametri, anche nell'ottica di poter implementare in futuro modelli prognostici personalizzati¹¹:

1. Istotipo secondo la classificazione dell'OMS del 2018;
2. Fase di crescita verticale;
3. Spessore secondo Breslow misurato dallo strato granuloso o dalla base dell'ulcerazione, se presente, fino al punto di massima infiltrazione;
4. Ulcerazione definita sulla base della mancanza dell'epidermide a tutto spessore compreso lo stato corneo, sull'evidenza di fenomeni reattivi (depositi di fibrina, neutrofili) e in relazione all'iperplasia reattiva o l'assottigliamento dell'epidermide adiacente;
5. Microsatellitosi definita come la presenza di metastasi microscopica cutanea e/o sottocutanea adiacente od in profondità entro 2 cm dal melanoma primitivo, in discontinuità rispetto ad esso, ma non separato da fibrosi o cellularità infiammatoria;
6. Numero mitosi/mm² valutato nella componente invasiva del melanoma a partire dall'area con maggiore attività mitotica ed estendendo la conta ai campi adiacenti per un'area complessiva di 1 mm²;
7. Livello di Clark (I-V) descrive quanto il tumore sia penetrato in profondità considerando i vari strati della cute. Oggi è considerato scarsamente riproducibile in particolare a causa della difficoltà di

⁵⁷ Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, Lazar AJ, Faries MB, Kirkwood JM, McArthur GA, Haydu LE, Eggermont AMM, Flaherty KT, Balch CM, Thompson JF; for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017 Nov;67(6):472-492.

⁵⁸ Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018 Aug;18(8):775-784.

- riconoscere l'interfaccia tra derma papillare e derma reticolare in presenza di marcata elastosi solare dermica;
8. Linfociti infiltranti il tumore (TILs) sono in genere associati a prognosi favorevole;
 9. Regressione cioè la sostituzione parziale o completa delle cellule tumorali associata ad infiltrato infiammatorio mononucleare, melanofagi e/o neovascolarizzazione e fibrosi dermica;
 10. Invasione linfovascolare che sembra correlare con il rischio di ripresa cutanea e sviluppo di metastasi;
 11. Neurotropismo;
 12. Componente nevica associata;
 13. Elastosi solare dermica;
 14. Stato dei margini laterale e profondo;
 15. Stadiazione secondo la classificazione TNM dell'American Joint Committee on Cancer.

È da considerare che il *timing* della diagnosi non influenza sempre e per tutti i melanomi lo stadio e la prognosi; infatti, il modello lineare della progressione neoplastica non è rappresentativo per tutte le forme di melanoma. Alcuni melanomi, infatti, hanno una disseminazione metastatica sia lineare sia parallela con la progressione neoplastica^{59, 60}. Tutti gli elementi prognostici qui brevemente descritti assumono una rilevanza per l'inquadramento complessivo dell'assicurato in corso di valutazione del danno biologico di cui al capitolo conclusivo del presente lavoro.

⁵⁹ Gofrit ON, Gofrit B, Roditi Y, Popovtzer A, Frank S, Sosna J, Goldberg SN. Patterns of metastases progression- The linear parallel ratio. PLoS One. 2022 Sep 21;17(9):e0274942.

⁶⁰ Damsky WE, Theodosakis N, Bosenberg M. Melanoma metastasis: new concepts and evolving paradigms. Oncogene. 2014 May 8;33(19):2413-22.

7. Terapia

Gli aspetti inerenti alla terapia del melanoma cutaneo sono in questa sede trattati in maniera sintetica facendo riferimento ai soli elementi rilevanti ai fini della valutazione del danno biologico di cui all'ultimo capitolo del presente lavoro.

Tutti i melanomi devono essere asportati con un'escissione chirurgica, i cui margini devono essere determinati in base allo spessore della lesione primitiva. Per i melanomi in situ la linea di incisione cutanea dovrebbe essere condotta a 5 mm dai margini macroscopici del tumore. In caso di melanoma invasivo in fase di crescita verticale con Breslow ≤ 2 mm si esegue una exeresi di radicalizzazione a 1 cm dai margini della pregressa cicatrice chirurgica fino alla fascia muscolare esclusa. Se possibile, la losanga chirurgica viene prolungata lungo l'asse maggiore nella direzione del drenaggio linfatico preferenziale di quella sede. L'intervento di radicalizzazione deve essere contestuale alla ricerca del linfonodo sentinella di pertinenza. In caso di melanoma invasivo in fase di crescita verticale con Breslow >2 mm si consiglia (per sedi anatomiche che lo consentano) una maggiore estensione dell'exeresi di radicalizzazione che può essere eseguita a 2 cm dai margini. In caso di grave compromissione estetico-funzionale, può essere giustificata un'escissione con margini meno estesi, sottoponendo il paziente ad uno stretto monitoraggio post-chirurgico¹¹.

La gestione chirurgica della lentigo maligna melanoma merita un discorso a parte in quanto questa forma di CSD melanoma può avere un'estensione spesso sub-clinica nonché un'iperplasia melanocitaria giunzionale atipica che può arrivare a estendersi per parecchi centimetri oltre il limite clinicamente visibile dei margini. L'opzione terapeutica di prima scelta è quella chirurgica, vengono di seguito l'applicazione topica di imiquimod, la radioterapia e la crioterapia. Di recente alcuni gruppi propongono l'elettrochemioterapia con risultati incoraggianti, ma ancora in fase sperimentale. Tale metodica consentirebbe di trattare una zona ampia evitando exeresi multiple e deficit funzionali garantendo un trattamento "conservativo" e riducendo il rischio di ripresa locale¹¹.

Di fondamentale importanza per la stadiazione chirurgica del melanoma è la ricerca del linfonodo sentinella. Il rischio di coinvolgimento linfonodale è direttamente proporzionale allo spessore del melanoma o alla presenza di mitosi. Un melanoma con spessore <1 mm presenta raramente i secondarismi linfonodali, mentre essi si verificano nel 25% dei melanomi con spessore compreso tra 1,5 e 4 mm ed aumentano fino al 60% per

melanomi con spessore superiore a 4 mm. La tecnica del linfonodo sentinella è una procedura minimamente invasiva che consente di valutare l'entità del coinvolgimento linfonodale e di meglio individuare i pazienti con linfonodi metastatici, clinicamente non palpabili o candidati a dissezione linfonodale completa e/o a terapie adiuvanti sperimentali. Al fine di individuare con precisione il linfonodo da asportare, è necessaria l'esecuzione preoperatoria di una linfooscintigrafia dinamica¹¹.

Nel caso di linfonodo sentinella negativo per metastasi, il paziente non necessita di ulteriori trattamenti chirurgici, ma rientra nelle normali procedure di follow-up differenziato per stadio. Nei casi di pazienti con linfonodo sentinella istologicamente positivo, la dissezione linfonodale di completamento può essere presa in considerazione come opzione di prima intenzione. In tutti i casi in cui si documenta la presenza di una adenopatia clinica o strumentale da melanoma a livello linfonodale regionale è essenziale eseguire una dissezione linfonodale radicale della stazione interessata. Possono essere interessate le sedi linfonodali cervicali, inguinali, ascellari e raramente le sedi intermedie poplitea e epitrocleare⁵⁶. Il trattamento medico con immunoterapia adiuvante si è dimostrato molto promettente al fine del controllo clinico e quindi può essere preso in considerazione in presenza delle seguenti caratteristiche: spessore > 4 mm con ulcerazione, interessamento dei linfonodi loco regionali, secondarismi resecati⁵⁶.

Fino a poco tempo fa lo scopo del trattamento della malattia metastatica non operabile poteva considerarsi quasi esclusivamente palliativo, dal momento che i chemioterapici a disposizione hanno dimostrato nel corso degli anni un effetto limitato e scarsamente curativo nella maggior parte dei casi. Negli ultimi anni l'introduzione dei farmaci inibitori dei checkpoint immunologici e il loro progressivo affermarsi quali opzioni terapeutiche efficaci ha permesso di osservare dei vantaggi in termini di sopravvivenza, come nel caso dell'Ipilimumab, dei farmaci anti PD-1 o dei farmaci *BRAF* e *MEK* inibitori. Attualmente il panorama terapeutico è estremamente complesso e presenta potenzialità emergenti in quanto sono disponibili sia l'immunoterapia sia la terapia a bersaglio molecolare per i melanomi con mutazione del gene *BRAF*. In particolare, sono in corso studi che valutano la combinazione delle terapie, la loro sequenza o l'integrazione con altri trattamenti disponibili.

Il trattamento con chemioterapia è indicato dopo trattamento con farmaci *BRAF* e *MEK* inibitori (in caso di melanoma con mutazione *BRAF* V600) o con immunoterapia, oppure nelle condizioni in cui queste terapie siano

controindicate. Le opzioni di trattamento prevedono l'utilizzo di dacarbazina, temozolomide o fotemustina e solo in casi selezionati, di regimi polichemioterapici o biochemioterapici¹¹.

Il melanoma non è una patologia uniformemente radioresistente in quanto le cellule di melanoma presentano uno spettro di radiosensibilità variabile. Per questo motivo il trattamento radiante pan-encefalico a dosi convenzionali è considerato un'opzione terapeutica in grado di palliare i sintomi nei pazienti con secondarismi cerebrali multipli, pur non modificandone la sopravvivenza globale. Le nuove tecniche di radioterapia stereotassica/radiocirurgia, in pazienti selezionati, possono essere considerate un'alternativa al trattamento radioterapico standard. La radiocirurgia trova indicazione come trattamento esclusivo o come sovradosaggio dopo radioterapia panencefalica, garantendo un buon controllo locale (>85%) e mediana di sopravvivenza di 5-11 mesi. Il trattamento radiante è indicato anche in presenza di lesioni ossee sintomatiche (soprattutto vertebrali) o a rischio di frattura¹¹.

Il follow-up dei melanomi è volto all'individuazione precoce di ripresa di malattia, alla diagnosi di secondarismi e alla prevenzione mediante il monitoraggio di stili di vita corretti. L'indicazione ad eseguire esami strumentali e la frequenza delle visite periodiche dipende dallo stadio di malattia e dal rischio di ripresa di malattia. Tutti i pazienti devono essere adeguatamente informati dell'aumentato rischio di sviluppare ulteriori melanomi (4-8%) e devono quindi essere educati sull'adeguata fotoprotezione in caso di esposizione al sole.

Il follow-up del melanoma in situ prevede una visita periodica annuale per lesioni cutanee a rischio eventualmente associata visita oculistica. Nel caso di pazienti con numerosi nevi melanociti multipli comuni e/o atipici è possibile prevedere una valutazione semestrale. Per lo stadio IA è prevista una visita con particolare attenzione alla sede del melanoma primitivo, ai linfonodi distrettuali, con eventuale ecografia, e alla presenza di ulteriori melanomi, ogni sei mesi per i primi cinque anni e annualmente fino al decimo. Il follow-up per gli stadi IB e IIA prevede lo stesso monitoraggio clinico e le stesse tempistiche descritte per lo stadio IA, completato ogni sei mesi da ecografia delle stazioni linfonodali ed annualmente da esame radiografico del torace ed ecografia epatica fino al decimo anno. Per gli stadi IIB, IIC e III è necessario follow-up con visita della sede del melanoma primitivo, dei linfonodi distrettuali e di tutto il distretto cutaneo per l'evidenza di eventuali ulteriori melanomi, ogni sei mesi per i primi cinque anni e annualmente fino al decimo. Nei soggetti con numerosi nevi

melanociti multipli comuni e/o atipici è possibile prevedere una valutazione semestrale anche dopo il quinto anno. Gli accertamenti strumentali comprendono TC di torace-addome-encefalo alternata alla combinazione di PET total body e RM cerebrale, ogni sei mesi per i primi cinque anni. A partire dal quinto anno il follow-up prosegue annualmente con ecografia epatica, ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva e radiografia del torace. Per lo stadio III inoperabile e per lo stadio IV è necessario disegnare un programma personalizzato con eventuale controllo clinico ogni tre mesi per i primi due anni, ogni sei mesi dal terzo al quinto anno e dopo il quinto fino al decimo controlli clinici annuali, visita specialistica della cute annuale e TC total body o PET/TC ogni 3-6 mesi⁵⁶. Per tutti i follow-up, dopo il quinto anno è auspicabile coinvolgere il medico di medicina generale insieme allo specialista di riferimento fino al decimo anno. Dal decimo anno il paziente potrà essere seguito solo dal medico curante. La visita specialistica annuale della cute va mantenuta per tutta la vita¹¹.

Rischio da radiazioni UV solari e melanoma professionale

1. Valutazione del rischio

La “radiazione solare” è classificata come cancerogeno del gruppo 1 dalla IARC⁶¹ in quanto per essa sono disponibili sufficienti evidenze di cancerogenicità per l’uomo. Pur costituendo un fattore di rischio per tutte le attività outdoor, la radiazione UV solare non rientra tra gli agenti fisici né tra gli agenti cancerogeni e mutageni normati dal d.lgs. 81/2008 (Testo Unico sulla salute e sicurezza sul lavoro), pertanto esse sono escluse dal campo di applicazione del titolo VIII (agenti fisici) e del titolo IX capo II (sostanze pericolose – protezione da agenti cancerogeni e mutageni).

Questo nonostante le più autorevoli organizzazioni internazionali (ICNIRP⁶², ILO, OMS) e nazionali (Istituto Superiore di Sanità) preposte alla tutela della salute e della sicurezza, nonché alcuni studi epidemiologici condotti in ambito internazionale, concordino nel considerare la radiazione UV solare un rischio di natura professionale per tutti i lavoratori che lavorano all'aperto.

L’articolo 28 del d.lgs. 81/2008 in modo generale richiede al datore di lavoro di valutare tutti i rischi per la salute e sicurezza dei lavoratori. Nel caso particolare, inoltre, il comma 1 dell’art. 181 del suddetto decreto specifica che *«il datore di lavoro valuta tutti i rischi derivanti da esposizione ad agenti fisici in modo da identificare e adottare le opportune misure di prevenzione e protezione con particolare riferimento alle norme di buona tecnica ed alle buone prassi»*. Le norme di buona tecnica cui fa riferimento il testo di legge sono le

⁶¹ IARC – International Agency for Research on Cancer/Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro, è un’agenzia specializzata dell’OMS che promuove la collaborazione internazionale della ricerca sul cancro.

⁶² ICNIRP – International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection/Commissione internazionale sulla protezione contro le radiazioni non ionizzanti, fondata nel 1992, collabora con OMS e ILO in materia di radiazioni non ionizzanti.

norme tecniche nazionali (UNI⁶³, CEI⁶⁴) e internazionali (CEN⁶⁵, ISO⁶⁶), mentre le *buone prassi* sono definite all'art. 2, comma 1, punto v) quali «*soluzioni organizzative o procedurali coerenti con la normativa vigente e con le norme di buona tecnica, adottate volontariamente e finalizzate a promuovere la salute e la sicurezza sui luoghi di lavoro*». La normativa europea ufficiale sulla valutazione del rischio da esposizione a radiazioni UV solari è la UNI EN 14255-3:2008 "Misurazione e valutazione dell'esposizione personale a radiazioni ottiche incoerenti - Parte 3: Radiazioni UV emesse dal sole". Essa specifica le procedure di misurazione o stima e di valutazione delle esposizioni personali a radiazioni UV emesse dal sole. La norma si applica alle esposizioni solari UV all'aperto sia ai lavoratori sia alla popolazione in genere; non si applica invece alle esposizioni UV causate da sorgenti artificiali come le lampade UV, la saldatura ad arco ed alle esposizioni a radiazioni che interessano la retina degli occhi.

Ai fini della valutazione e prevenzione del rischio lavorativo di esposizione a radiazione solare nelle lavorazioni all'aperto è possibile far riferimento, inoltre, al documento "Protecting Workers from Ultraviolet Radiation"³¹ redatto nel 2007 dall'ICNIRP in collaborazione con ILO e OMS, che fornisce indicazioni circa le metodiche utili ai fini di valutazioni quantitative di rischio da radiazioni UV solari per esposizione cutanea ed oculare e le appropriate misure di tutela.

La radiazione UV solare appartiene al sottoinsieme delle radiazioni elettromagnetiche non ionizzanti o NIR (Non Ionizing Radiation) e occupa la regione spettrale da 100 a 400 nm cui corrispondono energie dei fotoni comprese rispettivamente fra 12,4 e 3,1 eV. Detta regione spettrale, che rappresenta appena il 5% dell'energia radiante, è la principale responsabile

⁶³ UNI – Ente Italiano di Normazione è un ente privato nazionale deputato a elaborare, pubblicare e diffondere norme unificate per realizzare un prodotto, condurre un processo, svolgere una professione. È riconosciuto dallo Stato Italiano e dall'Unione Europea e fa parte delle organizzazioni CEN e ISO.

⁶⁴ CEI – Comitato Elettrotecnico Italiano, ente fondato nel 1909 per le attività normative in ambito elettrico, elettronico e delle comunicazioni.

⁶⁵ CEN – Comitato Europeo di Normazione, fondato nel 1961, è un ente normativo che ha lo scopo di armonizzare e produrre norme tecniche europee in collaborazione con enti normativi nazionali e sovranazionali quali per esempio l'ISO. Le norme CEN sono obbligatorie per i paesi membri e sono indicate con la sigla EN.

⁶⁶ ISO – Organizzazione Internazionale per la Normazione/International Organization for Standardization, fondata nel 1947, è la più importante organizzazione a livello mondiale per la definizione di norme tecniche. Svolge funzioni consultive per l'Organizzazione delle Nazioni Unite per l'educazione, la scienza e la cultura (UNESCO) e per l'Organizzazione delle Nazioni Unite (ONU).

degli effetti dannosi del sole ed è stata ulteriormente suddivisa dalla CIE⁶⁷ in tre bande contigue, denominate:

- UV-A (400÷315 nm, 3,1÷4 eV) rappresentano il 95% delle radiazioni che raggiungono la terra, sono in grado di penetrare in profondità nella cute e pertanto principali responsabili del suo invecchiamento prematuro e dei tumori cutanei;
- UV-B (315÷280 nm, 4÷4,4 eV) hanno gli effetti più dannosi e agiscono principalmente sugli strati cutanei più esterni producendo scottature e tumori cutanei, la maggior parte delle UV-B è filtrata dall'ozono atmosferico quindi solo il 10% raggiunge la terra;
- UV-C (280÷100 nm, 4,4÷12 eV) sono le radiazioni più pericolose per la salute, ma l'ozono atmosferico impedisce completamente loro di raggiungere la superficie terrestre⁶⁸.

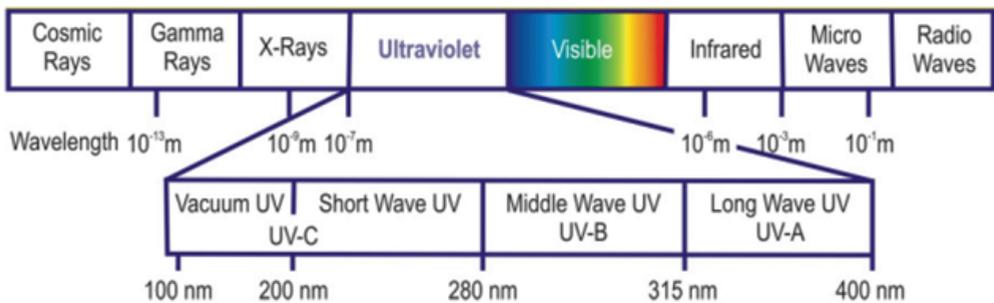


Figura 13. Lo spettro elettromagnetico e le lunghezze d'onda

La misurazione della radiazione ottica prende il nome di radiometria e i termini radiometrici principali sono i seguenti:

- potere radiante – si misura in watts (W) e descrive la quantità di energia emessa da una sorgente ottica;
- energia radiante – si misura in joules (J) e rappresenta l'energia rilasciata dall'emissione di 1W in 1secondo;
- irradianza – si misura in W/m^2 e è la misura della quantità di energia radiante cui è stata esposta una unità di superficie;

⁶⁷ CIE – Commission Internationale de l'Eclairage/Commissione internazionale dell'illuminazione, fondata nel 1913, rappresenta la più alta autorità in materia di luce e illuminazione ed è riconosciuta dall'ISO.

⁶⁸ BC Legal Bringing Clarity. Ultraviolet Radiation: The Risk to Outdoors Workers – Part 1. BC Disease News – A weekly disease update. 8 July 2016. Edition 148.

- esposizione radiante – si misura in J/m^2 e è la misura dell'energia radiante per unità di area accumulata in un intervallo di tempo.
- Sia la qualità (spettro) sia la quantità (irradianza) della radiazione UV solare variano, e con essi i loro effetti, in dipendenza di una serie di fattori quali:
- *l'angolo di elevazione del sole sull'orizzonte* che a sua volta dipende dall'ora del giorno, dalla stagione dell'anno e dalla posizione geografica (latitudine);
- *l'atmosfera*, le molecole di ozono della stratosfera sono in grado di assorbire la maggior parte delle radiazioni a breve lunghezza d'onda;
- le *nuvole* che generalmente redistribuiscono e riducono la radiazione UV solare in grado di raggiungere la superficie terrestre, sebbene in maniera esigua⁶⁹ e decisamente meno di quanto facciano con la radiazione infrarossa che è quasi completamente assorbita dal vapore acqueo delle nuvole;
- *l'altitudine* che gioca un ruolo anche in quanto lo spessore delle nuvole è maggiore nelle valli e minore in alta montagna. In ogni caso la stima è che l'irradianza aumenti dal 7 al 12% per chilometro di elevazione;
- la *riflettanza (tabella 6)* da parte delle superfici circostanti che in generale è inferiore al 10% fatta eccezione per la sabbia di gesso che ha una riflettanza tra il 15 e il 30%, la schiuma delle onde che riflette circa il 20% dei raggi incidenti e la neve che ha una riflettanza che può raggiungere quasi il 90%, come le superfici metalliche lucide.

⁶⁹ L'influenza delle nuvole sulla radiazione UV solare è un fattore estremamente complesso, ma è possibile descriverla come l'effetto sui livelli di UV da parte di diverse situazioni di copertura nuvolosa. La presenza di nuvole leggere sparpagliate su un cielo complessivamente libero ha un effetto molto piccolo sull'irradianza solare a meno che esse non coprano direttamente il sole, mentre una copertura completa di nuvole leggere è in grado di dimezzare i raggi UV che raggiungono la terra rispetto all'irradianza che si verifica con un cielo terso. La presenza di nubi pesanti, ma sparpagliate, è in grado di ridurre l'irradianza di meno del 10% rispetto a quella del cielo terso. Solo la presenza di una completa copertura di "nuvole da tempesta" sarebbe in grado di eliminare virtualmente l'irradianza terrestre. Dal punto di vista dell'esposizione lavorativa, le condizioni peggiori sarebbero un sole alto con un cielo diffusamente e lievemente coperto che sparpaglia le radiazioni UV e abbassa l'angolo di elevazione, con il risultato che l'esposizione oculare è effettivamente maggiore di quella di una giornata soleggiata e tersa.

Tabella 6. Sinossi delle tabelle "Riflettanza diffusa degli UVB solari da parte delle superfici del terreno"⁷⁰ e "Materiali e livelli di radiazione UV riflessa"⁷¹

Materiale	Riflettanza diffusa UVB⁷⁰	Livello (%) di radiazione UV solare riflessa⁷¹
Prato verde	0,8 - 1,6	1-2
Prato secco	2 - 3,7	2-5
Attracco portuale in legno	6,4	5-10
Attracco portuale in vetro	-	10
Asfalto	5 - 9	5-10
Fondo in creta/argilla	8 - 12	5
Sabbia sabbiosa (asciutta)	15 - 18	7
Spiaggia sabbiosa (bagnata)	7	15-20
Superficie di grandi laghi, larghi fiumi e mare	18 - 22	3-8
Onde spumeggianti (surf)	25 - 30	25-30
Edifici a vetro	5 - 40 (a seconda dell'angolo di incidenza)	-
Superfici in alluminio	50 (fino a 90 se pulite)	18
Neve sporca	59	50
Neve fresca	88	80
Calcestruzzo	-	5-15
Pittura bianca	-	20

⁷⁰ Vecchia P, Hietanen M, Stuck BE, van Deventer E, Niu S. Protecting Workers from Ultraviolet Radiation. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. 14/2007. ISBN 978-3-934994-07-2. Tabella B7 pagina 76.

⁷¹ Worksafe New Zealand. Protecting workers from solar UV radiation. HSWA- Health and Safety at Work Act. January 2018. ISBN 978-1-98-852756-7 (online).

Una misura generalmente comprensibile e largamente usata che stima l'entità delle radiazioni UV solari su una superficie orizzontale è l'indice UV (UVI)²⁶, alla cui base vi è una formula specialistica. Tramite tale indice è possibile stimare l'intensità della radiazione UV solare giornaliera principalmente in base all'altezza del sole sull'orizzonte e alla nuvolosità del cielo. La scala dell'UVI (figura 14) alle nostre latitudini va da un minimo di 1 ad un massimo superiore a 11, corrispondente a un gradiente crescente di intensità degli UV. Tuttavia, non esiste un massimo definito, ai tropici si potrebbe registrare anche un UVI di 15-16. Un simile discorso vale anche per il minimo che in realtà è minore di 1 infatti in autunno e inverno si stimano UVI medi durante il giorno anche di 0,3 o 0,4 e lo zero si raggiunge solo dopo il tramonto. L' UVI è un numero senza unità di misura definito dalla formula:

$$I_{UV} = k_{er} \cdot \int E_{\lambda} \cdot s_{er} \cdot (\lambda) d \lambda$$

Dove E_{λ} è lo spettro solare di irradianza espresso in $W/(m^2 \cdot nm^1)$ alla lunghezza d'onda λ e $d\lambda$ è l'intervallo di lunghezza d'onda usato nella sommatoria. $s_{er\lambda}$ è lo spettro di azione di riferimento per l'eritema e k_{er} è una costante pari a $40 m^2/W$. Per semplificare, l'UVI è espressione numerica del prodotto dell'irradianza efficace (W/m^2) per 40 (es. irradianza efficace di $0.1 W/m^2$ corrisponde ad un UVI di 4).

EXPOSURE CATEGORY	UVI RANGE
LOW	< 2
MODERATE	3 TO 5
HIGH	6 TO 7
VERY HIGH	8 TO 10
EXTREME	11+

Figura 14. Global Solar UV Index²⁶

Originariamente l'UVI è stato definito in modi diversi nei vari paesi ed è stato utilizzato per informare la popolazione sui rischi legati alla radiazione UV. In seguito, la sua definizione è stata standardizzata e pubblicata dall'OMS, dall'Organizzazione Meteorologica Mondiale (WMO), dal

Programma Ambiente delle Nazioni Unite (UNEP) e dalla Commissione Nazionale sulle Radiazioni Non-Ionizzanti (ICNIRP). L'Indice UV è raccomandato come mezzo per la diffusione al pubblico dei rischi alla salute derivanti dalla esposizione alla radiazione UV ed al fine di informare la popolazione, generale e lavorativa, sulle misure di protezione da adottare. Nella figura 15 sono schematizzate le raccomandazioni pertinenti a ogni classe di UVI promosse dalla OMS.

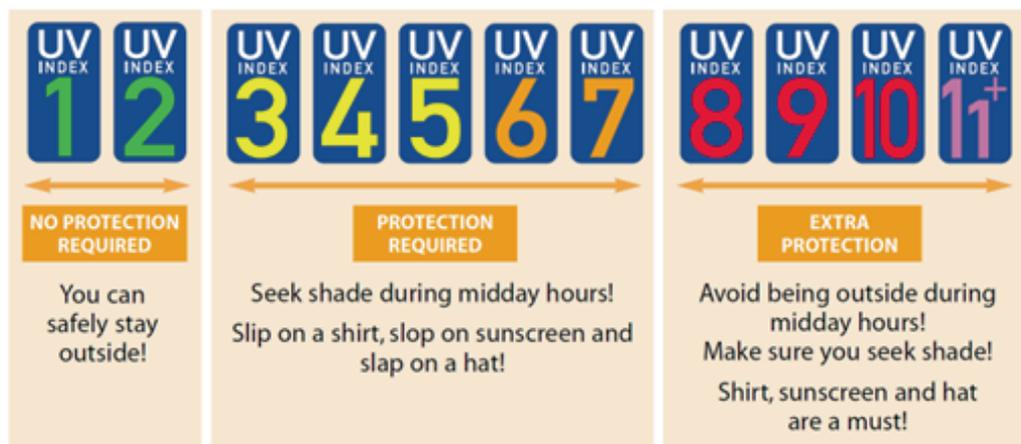


Figura 15. Schema delle raccomandazioni dell'OMS per la protezione dalla radiazione UV solare²⁶

Il Portale Agenti Fisici⁷² fornisce, a tal proposito, due strumenti di notevole utilità per le attività del medico competente. È disponibile un calcolatore dell'esposizione cutanea a radiazioni UV solari⁷³ che usa i parametri di stagionalità, latitudine, copertura nuvolosa, durata dell'esposizione, riflettanza del suolo, vestiario e aree d'ombra per fornire una stima dell'UVI giornaliero in un determinato luogo di lavoro per la valutazione del rischio da radiazioni UV solari. È possibile scaricare la App Sole Sicuro⁷⁴, strumento finalizzato alla prevenzione e protezione del rischio da esposizione a radiazione UV solare per le attività lavorative outdoor per l'individuazione delle misure di prevenzione e protezione più efficaci per ciascuna condizione di rischio.

⁷² http://portaleagentifisici.usl7.toscana.it/fo_ro_naturali_index.php?lg=IT

⁷³ Valutazione rischio UV solare Lavoratori outdoor: esposizione cutanea (portaleagentifisici.it)

⁷⁴ App Sole Sicuro Beta (portaleagentifisici.it)

È possibile reperire previsioni dell'indice UV per l'Italia sul sito della SoDa⁷⁵ fondato dalla commissione europea nel 1999 che fornisce elaborazioni dei dati satellitari relativi alle emissioni solari di radiazioni UV e dà accesso a dati sull'altitudine e le condizioni atmosferiche.

Per dare una corretta valutazione quantitativa della dose assorbita da un lavoratore esposto è possibile servirsi di dosimetri personali, i cui dati riflettono in modo fedele unicamente l'esposizione dell'area della superficie corporea a livello della quale sono collocati, ne esistono diverse tipologie in relazione al metodo che usano per la quantificazione dell'esposizione:

- dosimetri elettronici con rilevatore a stato solido (radiometro a banda larga con sonda per UVA e UVB);
- dosimetri basati sul metabolismo di colonie batteriche (quantifica gli UV in generale);
- dosimetri che utilizzano la fotodegradazione di sostanze chimiche (dosimetri a film di polisolfone per UVB).

La dosimetria individuale è utile, inoltre, per la verifica del rispetto o meno del limite di esposizione, e per quantificare l'entità dell'abbattimento dell'esposizione, attestando l'efficacia delle misure di tutela applicate e l'eventuale necessità di attuazione di ulteriori misure.

Infine, sebbene l'impianto normativo italiano attualmente vigente non stabilisca valori limite di esposizione per la radiazione UV solare, ma lo faccia solo per la radiazione UV di origine artificiale, dal momento che le pubblicazioni dell'ICNIRP non fanno distinzioni tra radiazione UV di origine naturale e artificiale il Portale Agenti Fisici suggerisce che è possibile ritenere validi i valori limite dell'allegato XXXVII del d.lgs. 81/08 (Valori limite di esposizione per radiazioni ottiche non coerenti) anche per la radiazione UV di origine solare.

⁷⁵ <http://www.soda-pro.com/web-services#radiation> Solar radiation and meteorological data services to optimize solar energy production toward a sustainable future - SoDa also provides spectral radiation services for agriculture and health domains.

Indice	Lunghezza d'onda nm	Valori limite di esposizione	Unità	Commenti	Parte del corpo	Rischio
a.	180-400 (UVA, UVB e UVC)	$H_{lim} = 50$ Valore giornaliero 8 ore	[J m ⁻²]		occhie: cornea congiuntiva cristallino cute	fotokeratite congiuntivite catarattogenesi eritema elastosi tumore della cute
b.	315-400 (UVA)	$H_{lim} = 10^4$ Valore giornaliero 8 ore	[J m ⁻²]		occhie: cristallino	catarattogenesi

Figura 16. Tabella 1.1 allegato XXXVII d.lgs. 81/08 - Valori limite di esposizione per radiazioni ottiche non coerenti

2. Effetti biologici

L'effetto biologico benefico meglio conosciuto delle radiazioni solari UV sulla pelle è la sintesi di vitamina D₃ da parte degli UVB. La luce solare regola e limita l'ulteriore produzione della vitamina stessa per evitare di raggiungere dosi tossiche; infatti, per la sintesi del fabbisogno minimo giornaliero è sufficiente appena una breve esposizione quotidiana a dosi di radiazioni UV solari sub-eritemali.

La "Dose Minima per l'Eritema" (MED) descrive la capacità della radiazione UV nell'indurre la formazione di eritema e 1 MED è la dose di UV in grado di provocare dopo 8-24 ore dall'esposizione un arrossamento appena percepibile della pelle umana non precedentemente esposta al sole. Dal momento che non tutti i soggetti sono ugualmente sensibili alla radiazione UV a causa delle differenti caratteristiche di pigmentazione della pelle, la dose di UV che costituisce 1 MED varia fra le popolazioni europee in un intervallo compreso fra 200 e 500 (J/m²). Esiste inoltre una "Dose Standard per l'Eritema" (SED) che quantifica la capacità di una fonte di produrre eritema e corrisponde alla MED normalizzata in funzione del fototipo sullo spettro d'azione standard dell'eritema della CIE: 1 SED = 100 J/m² di esposizione efficace a radiazione UV. Un UVI di 1 corrisponde a poco meno di 1 SED e si stima che l'esposizione a 1 SED comporti circa 100.000 lesioni al DNA per singola cellula⁷⁶.

A fini preventivi il concetto di *dose biologicamente efficace* ha un'importanza critica: lo spettro d'azione delle radiazioni UV è usato per definire l'efficacia relativa di differenti lunghezze d'onda per un determinato effetto. Per quantificare il rischio di insorgenza di danno per patologie della pelle indotte dalle radiazioni UV solari è possibile usare la misura della Dose efficace o Esposizione radiante efficace (H_{eff}) ottenuta dall'integrale dell'irradianza spettrale ponderata con uno spettro d'azione relativo al rischio di induzione dell'eritema.

L'assorbimento della radiazione UV solare da parte di alcune molecole target della pelle e dell'occhio, dette *cromofori*⁷⁷, provoca reazioni fotochimiche dirette che ne alterano la struttura, per gli effetti ritardati il cromoforo chiave è il DNA. La cute, gli occhi e il sistema immunitario sono gli organi che, esposti alla radiazione UV solare, possono manifestare effetti più o meno gravi con probabilità differenti a seconda della natura dell'esposizione, ma anche dipendentemente da fattori individuali

⁷⁶ International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. ICNIRP statement--Protection of workers against ultraviolet radiation. Health Phys. 2010 Jul;99(1):66-87.

⁷⁷ aminoacidi aromatici, basi puriniche e pirimidiniche degli acidi nucleici, numerosi lipidi

modificabili e non modificabili. La qualità degli effetti sulla cute, che qui principalmente ci occupano, la loro gravità o la probabilità che alcuni di essi si verifichino dipendono, infatti, senza dubbio dalle caratteristiche dell'esposizione radiante, dalla lunghezza d'onda della radiazione, ma un ruolo importante è svolto anche dalla fotosensibilità individuale, che è una caratteristica geneticamente determinata, nonché dai comportamenti dell'individuo durante le esposizioni.

Esiste una falsa credenza che reputa preoccupante la sovraesposizione solare solo per le persone con incarnati chiari. L'incarnato scuro, pur avendo una melanina più protettiva, è egualmente a rischio di sviluppare tutte le manifestazioni dovute all'esposizione UV solare. Considerati dal punto di vista del loro decorso temporale, gli effetti indotti dalle radiazioni UV solari sulla pelle possono essere suddivisi in:

- a) effetti acuti, cioè da esposizione intensa (acuta) che insorgono a breve termine con una latenza di ore o giorni. Per questi effetti è possibile stabilire una dose soglia al di sotto della quale l'effetto non si verifica;
- b) effetti cronici, cioè da esposizione cronicamente intensa che insorgono a lungo termine, cioè con una latenza di mesi, anni. La probabilità (carcinoma cutaneo) e la gravità (foto-invecchiamento cutaneo) di questi effetti aumentano all'aumentare della dose accumulata dall'individuo.

L'effetto acuto delle radiazioni solari maggiormente conosciuto è l'abbronzatura ovvero l'attivazione dei melanociti a produrre melanina che "scurisce" la pelle. Altro effetto estremamente noto è l'eritema, ovvero l'"ustione solare" che generalmente si manifesta non prima di 4 ore dall'esposizione e raggiunge il suo acme a 8-12 ore da essa, alleviandosi nei giorni successivi. L'eritema può essere accompagnato da dolore e edema. Dopo 24 ore dall'esposizione si possono verificare fenomeni di apoptosi cellulare degli strati cutanei più esterni che determinano una migrazione delle cellule verso lo strato corneo e lo spellamento dell'area interessata. La sensibilità cutanea alle scottature solari varia sostanzialmente con il fototipo e si riflette sul tempo di esposizione solare necessario a determinare una minima reazione di ustione solare: 15-30 minuti per la pelle chiara, 1-2 ore per la pelle moderatamente pigmentata.

Altri effetti acuti dell'esposizione UV solare possono essere le fotodermatosi. Esistono diversi tipi di fotodermatosi classificate⁷⁸ in cinque

⁷⁸ Oakley AM, Badri T, Harris BW. Photosensitivity. 2021 Aug 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.

categorie: primitive o autoimmuni, indotte da sostanze esogene (farmaci-sostanze chimiche), foto aggravate, metaboliche e genetiche (tabella 7).

Tabella 7. Classificazione fotodermatosi

Gruppo fotodermatosi	Disturbi
Autoimmuni	Eruzione solare polimorfa, eruzione primaverile giovanile, dermatite cronica attinica, hydroa vacciniforme, orticaria solare, prurito attinico, follicolite attinica
Indotte da sostanze (Allergiche o irritative)	Da farmaci (tiazidici, tetracicline, FANS, fenotiazine, voriconazolo, chinino, etc) Da chimici (psoralene nelle piante, coloranti, disinfettanti, prodotti cosmetici, derivati vegetali) Pseudoporfiria indotta da farmaci e/o insufficienza renale
Foto aggravate	LES, dermatomiositi, sd di Sjogren, rosacea, melasma, malattia di Darier, etc
Metaboliche	Porfiria cutanea tarda, protoporfiria eritropoietica, porfiria varia, porfiria eritropoietica
Genetiche	Xeroderma pigmentosum, tricodistrofia, sd di Bloom, sd di Rothmund Thomson, Sd di Cockayne

Alcune molecole cromofore caratterizzate da una struttura tricyclica⁷⁹ sono in grado di assorbire le radiazioni UV e successivamente di produrre un effetto dannoso sulla cute. Queste molecole fotosensibilizzanti possono accedere al corpo umano per le più disparate vie dall'assorbimento cutaneo, a quello respiratorio, a quello digerente o anche per via ematica. Sostanze fotosensibilizzanti possono essere ritrovate in ambienti domestici, all'aperto e in ambienti di lavoro e possono anche essere assunte a scopo terapeutico. Le principali sostanze fotosensibilizzanti degli ambienti occupazionali sono: pesticidi del gruppo del tiocarbamide, il tetracloroisoftalonitrile, gli psoraleni nelle piante, IPA e alcuni coloranti (figure 17 e 18). Le reazioni fotoallergiche sono su base immunomediata, si

⁷⁹ Kieć-Swierczyńska M, Krecisz B. Choroby skóry wywołane nadwrażliwością na światło [Photosensitivity induced skin diseases]. Med Pr. 2001;52(5):383-7. Polish.

manifestano solo in alcuni individui e, in caso di esposizioni ripetute, possono cronicizzare con sequele a lungo termine.

Sources	Active ingredients
A. Photosensitizers in the domestic work environment	
Bacteriostats in soaps	Halogenated salicylanilides
Wood preservatives	Creosote
Vegetables	Psoralens in celery and parsnips
Perfumes and cosmetics	5-methoxypsoralen (Bergapten) in oil of Bergamot, musk ambrette, 6-ethylcoumarin
Sunscreens	p-aminobenzoic acid (PABA), ethoxyethyl-p-methoxycinnamate, isopropylidibenzoylmethane, butylmethoxydibenzoylmethane
Disinfectants and antiseptics	Methylene blue, eosin and rose bengal
Tattoos	Cadmium sulphide
B. Photosensitizers in the outdoor work environment	
Plants	Furocoumarins: psoralen, 8-methoxypsoralen, 5-methoxypsoralen, pimpinellin, sphondin, angelicin
Umbelliferae	
Giant hogweed (<i>Heracleum mantegazzianum</i>)	
Cow parsnip (<i>Heracleum sphondylium</i>)	
Wild parsnip (<i>Pastinaca sativa</i>)	
Tromso palm (<i>Heracleum laciniatum</i>)	
Rutaceae	
Common rue (<i>Ruta graveolens</i>)	
Gas plant (<i>Dictamnus alba</i>)	
Bergamot orange (<i>Citrus bergamia</i>)	
Moraceae	
Fig (<i>Ficus carica</i>)	
C. Photosensitizers in the industrial/working environment	
Anthraquinone based dyes	Benzanthrone; Disperse Blue 35
Polycyclic hydrocarbons	Pitch, coal tar, wood preservatives, anthracene, fluoranthrene
Drugs	Chlorpromazine, amiodarone
Printing ink	Amyl-o-dimethylaminobenzoic acid
Animal feed supplement	Quinoxaline-n-dioxide

Figura 17. Estratto della Tabella 3 "Photosensitizer in the work environment"⁷⁶

COMMON CHEMICAL AND PLANT PHOTOSENSITISERS	EXAMPLES
Coal tar and related products	<ul style="list-style-type: none"> - anthracene - phenanthrene - creosote - pitch
Dyes	<ul style="list-style-type: none"> - acridine - fluorescein - erythrocin - rhodamine - bromofluorescein - methylene blue - rose bengal - eosine
Chlorinated hydrocarbons	<ul style="list-style-type: none"> - chlorobenzols - triphenyls - diphenyls
Plants	<ul style="list-style-type: none"> - bergamot - fennel - St John's Wort - chrysanthemum - bind weed - fig - dill - lime - buttercup - lemon

Figura 18. Sostanze chimiche e piante fotosensibilizzanti alle quali i lavoratori possono essere esposti, con particolare riferimento agli ambiti edilizio, industriale e agricolo³¹

Gli effetti cronici dell'esposizione a radiazioni UV solari comprendono: cheratosi attiniche, gli epiteliomi ovvero il carcinoma a cellule basali (BCC) e il carcinoma a cellule squamose (SCC), il melanoma maligno e la fotosenescenza.

Il carcinoma basocellulare e quello squamocellulare rappresentano oltre il 90% delle neoplasie dell'epidermide, hanno una bassa malignità, ma possono recidivare e arrivare a dare lesioni deturpanti se non trattati tempestivamente. Insorgono nelle sedi fotoesposte e la cheratosi attinica è la lesione precancerosa del carcinoma squamocellulare. Entrambi gli epiteliomi tendono ad insorgere con maggiore facilità nei soggetti di fototipo I e II e la loro incidenza è maggiore alle alte latitudini, specie nei fototipi chiari che vivono in zone tropicali o equatoriali. I principali fattori di rischio sono l'esposizione cumulativa al sole, xeroderma pigmentoso, epidermodisplasia verruciforme, cheratosi senile, LES.

Per il melanoma si rimanda alla trattazione dettagliata nel primo capitolo, brevemente qui possiamo ricordare che rappresentano il 5% delle

neoplasie cutanee e hanno una malignità da media a elevata. Possono insorgere sia nelle sedi classicamente fotoesposte sia in sedi come il dorso e la lesione precancerosa caratteristica è il nevo displastico o atipico. I fattori di rischio ricomprendono l'esposizione intermittente e cumulativa alle radiazioni UV solari, le ustioni solari, il fototipo chiaro, la familiarità per i melanomi, l'elevato numero di nevi e la presenza di nevi congeniti giganti. Gli effetti dell'esposizione a radiazione UV solari sull'occhio comprendono tra quelli acuti la fotocheratite e la fotocheratocongiuntivite, gli effetti lesivi da fotosensibilizzazione a livello di cornea, cristallino e retina (figura 19); tra gli effetti cronici invece ritroviamo la pinguecola, lo pterigio, il carcinoma a cellule squamose della congiuntiva, la cataratta corticale, la cataratta nucleare, la degenerazione maculare e il melanoma oculare.

Regione spettrale	Occhio	Pelle	
Ultravioletto C (da 100 nm a 280 nm)	Fotocheratite Fotocongiuntivite	Eritema (scottatura della pelle)	Tumori cutanei Processo accelerato di invecchiamento della pelle
Ultravioletto B (da 280 nm a 315 nm)		Reazione di fotosensibilità	
Ultravioletto A (da 315 nm a 400 nm)	Cataratta fotochimica		
Visibile (da 380 nm a 780 nm)	Lesione fotochimica e termica della retina		
Infrarosso A (da 780 nm a 1400 nm)	Cataratta bruciatura della retina		Bruciatura della pelle
Infrarosso B (da 1400 nm a 3000 nm)	Cataratta, bruciatura della cornea		
Infrarosso C (3000 nm a 1 mm)	Bruciatura della cornea		

Figura 19. Tabella "Principali effetti dannosi della radiazione ottica sull'occhio e sulla pelle"⁸⁰

Per quanto concerne gli effetti delle radiazioni UV solari sul sistema immunitario ricordiamo che tra gli effetti acuti si annovera la soppressione dell'immunità cellulo-mediata comportante una aumentata suscettibilità alle infezioni e attenuata risposta a somministrazione di vaccini, inoltre la riattivazione di infezioni virali latenti (herpes labiale, VZV); tra gli effetti cronici invece ritroviamo l'attivazione di infezioni virali latenti come il papillomavirus, agente eziologico del carcinoma del collo dell'utero.

⁸⁰ Coordinamento Tecnico per la salute e sicurezza nei luoghi di lavoro delle Regioni e Provincie autonome, Inail, ISS. Decreto Legislativo 81/2008 Titolo VIII, Capo I, II, III, IV e V sulla prevenzione e protezione dai rischi dovuti all'esposizione ad agenti fisici nei luoghi di lavoro – Indicazioni operative. Documento n. 1/2009. Revisione 03: approvata il 13/02/2014 con aggiornamenti legislativi e normativi al 2013.

3. I lavoratori esposti e le misure di prevenzione e protezione

Il Capo V del Titolo VIII, Agenti Fisici, del d.lgs. 81/2008 esplicitamente si riferisce alla "Protezione dei lavoratori dai rischi di esposizione a radiazioni ottiche artificiali". L'articolo 28 dello stesso decreto prevede che la valutazione del rischio da parte del datore di lavoro riguardi «*tutti i rischi per la sicurezza e la salute dei lavoratori*», inoltre tra le misure generali di tutela dell'articolo 15 è presente «*l'eliminazione dei rischi in relazione alle conoscenze acquisite in base al progresso tecnico e, ove ciò non è possibile, la loro riduzione al minimo*». I lavoratori esposti alle radiazioni UV solari sono quelli che in genere lavorano all'aperto. Va osservato che per raggiungere elevati livelli di esposizione cumulativa a radiazioni UV solari, potenzialmente a rischio per insorgenza di effetti avversi, non è necessario sempre che la esposizione si protragga per la maggior parte del turno lavorativo e che sia continuativa per tutto l'anno: i dati di vari studi dimostrano infatti che sono sufficienti esposizioni giornaliere, anche di poche ore, se concentrate nelle ore centrali della giornata durante il periodo primaverile estivo^{23, 81}. La dicitura riportata dalla tabella delle malattie professionali del decreto ministeriale 9 aprile 2008, alla voce 84 per l'industria "*malattie causate dalle radiazioni UV comprese le radiazioni solari*" è "*lavorazioni che espongono alle radiazioni UV, lavorazioni che espongono alle radiazioni solari presso stabilimenti balneari, a bordo di navi, in cantieri di edilizia stradale, in cave e miniere a cielo aperto*". Alla voce 19 in quella per l'agricoltura invece sono riportate le "*malattie causate da radiazioni solari*" insorti in lavoratori adibiti a "*lavorazioni svolte prevalentemente all'aperto*".

È possibile fare una elencazione di tali lavorazioni che prova ad essere quanto più esaustiva possibile. Per le seguenti lavorazioni devono essere disegnati adeguati programmi di prevenzione e tutela dall'esposizioni a radiazioni UV solari⁸²:

- agricoltori, floricoltori, giardinieri
- operai dell'edilizia stradale e ferroviaria
- operai edili
- addetti alle opere di bonifica, di sistemazione forestale e di sterro

⁸¹ Modenese A, Ruggieri FP, Bisegna F, Borra M, Burattini C, Della Vecchia E, Grandi C, Grasso A, Gugliermetti L, Manini M, Militello A, Gobba F. 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):3001.

⁸² Gruppo di studio Fotoprotezione e cancerogenesi cutanea coordinato da Petrini N, Palmi S, Papale A. La radiazione solare ultravioletta: un rischio per i lavoratori all'aperto - Guida per datori di lavoro e lavoratori. ISPESL, AIDA, CNR. 2004.

- addetti alle operazioni di carico e scarico in ambiente esterno
- marinai ed addetti ad ogni tipo di mansione svolta in mare, lago e fiume
- piloti e personale di volo
- parcheggiatori
- operatori ecologici
- lavoratori in cave e miniere a cielo aperto
- lavoratori negli scavi archeologici a cielo aperto
- addetti alle attività di ricerca e stoccaggio di idrocarburi liquidi e gassosi su terra ferma, in mare e sulle piattaforme continentali
- addetti agli automezzi per la movimentazione di terra
- operai linee delle elettriche ed idrauliche esterne
- bagnini, maestri di nuoto, istruttori di sport all'aperto
- vigili urbani, corpi di polizia e corpi militari
- benzinai
- portalettere
- netturbini
- cartografi, geologi e tutti coloro che per lungo tempo lavorano all'aria aperta per fare rilievi morfologici in un territorio.

L'articolo 18 del d.lgs. 81/08 dispone che il datore di lavoro, il dirigente e il preposto richiedano *«l'osservanza da parte dei singoli lavoratori delle norme vigenti, nonché delle disposizioni aziendali in materia di sicurezza e di igiene del lavoro e di uso dei mezzi di protezione collettivi e dei dispositivi di protezione individuali messi a loro disposizione»*, infatti l'articolo 20 che descrive gli obblighi dei lavoratori prevede che essi osservino *«le disposizioni e le istruzioni impartite dal datore di lavoro, dai dirigenti e dai preposti, ai fini della protezione collettiva ed individuale»* e utilizzino *«in modo appropriato i dispositivi di protezione messi a loro disposizione»*.

La fotoprotezione è l'obiettivo che deve essere necessariamente previsto per le lavorazioni all'aria aperta. Esso prevede in primo luogo l'attuazione di una serie di misure organizzative, nonché di alcune misure ambientali, l'uso di appropriati dispositivi di protezione individuali (DPI) e indispensabili interventi di informazione e formazione dei lavoratori.

Misure organizzative

Le misure organizzative che garantiscono un'efficace fotoprotezione prevedono l'organizzazione del lavoro che limiti il più possibile l'esposizione dei lavoratori al sole nelle ore centrali del giorno. Dalle ore 11 alle 15, oppure dalle 12 alle 16 con l'ora legale, si privilegino i compiti lavorativi che

si svolgono all'interno, mentre i compiti che devono essere necessariamente eseguiti all'esterno sono calendarizzati in orari mattutini e serali. Laddove è possibile, è opportuno inoltre prevedere una turnazione degli addetti alle mansioni svolte all'esterno. Per quanto concerne le pause e la consumazione dei pasti, devono avvenire all'ombra e in luoghi riparati in assenza di superfici riflettenti.

Misure ambientali

Per quanto riguarda le misure ambientali, esiste la possibilità di schermare i lavoratori addetti a mansioni all'aperto dalle radiazioni UV solari con teli e coperture e fornire cabine schermate per lavoratori che devono sostare a lungo all'esterno. Per creare zone d'ombra esistono strutture portatili (simili ad ombrelloni) che il lavoratore sposta secondo le proprie esigenze, ammesso che vi sia spazio sufficiente per utilizzarle. È importante considerare che più estesa è l'area di ombra, maggiore è la protezione e che essa è in ogni caso superiore al centro rispetto ai margini. I teli e le coperture devono essere posizionati in modo da proteggere il lavoratore dalle superfici riflettenti circostanti: le superfici lisce sono più riflettenti delle ruvide, quelle chiare più delle scure, quelle lucide più delle opache. Durante le attività all'esterno è bene sfruttare quanto più possibile le zone di ombra prodotte da alberi o costruzioni vicine, tenendo presente che l'ombra naturale prodotta dalla vegetazione riduce l'esposizione a radiazioni UV solari fino al 90%.

Alcuni dei materiali trasparenti di largo impiego, quali vetro e plastiche, filtrano prevalentemente le radiazioni UVC e UVB e quasi totalmente la componente UVA fino ai 350 nm. Per la componente UVA tra i 350 e i 400 nm la trasmissione varia in funzione del tipo di vetro. Le coperture in vetro possono essere di vari tipi:

- chiaro
- colorato
- riflettente
- a bassa emissività
- laminato
- con rivestimento UV-bloccante
- isolante dall'UV con selettività spettrale.

Il vetro laminato grigio presenta la più elevata protezione nei confronti dell'UVA in quanto blocca completamente la radiazione con $\lambda < 380$ nm e trasmette solo lo 0,9% delle radiazioni UVA, a fronte di una trasmissione di

quasi il 63% del vetro chiaro non laminato. Tuttavia, il vetro laminato non fornisce sufficiente protezione nei confronti della radiazione visibile, mentre altri tipi di vetro risultano maggiormente protettivi. Il vetro chiaro convenzionale può anche essere combinato con filtri che assorbono l'UV per ridurre ulteriormente la trasmissione.

Dispositivi di protezione individuale

Le misure di fotoprotezione individuale prevedono l'uso di appropriati indumenti, copricapi, occhiali, protettori solari con funzione di dispositivi di protezione individuale ai sensi del titolo III, capo II del d.lgs. 81/08. I copricapi devono essere a tesa larga e circolare con falde sufficientemente ampie da coprire oltre che al capo, anche alle orecchie, naso e collo. I modelli "da legionario" sono ottimali, mentre quelli da baseball, con visiera frontale, non sono appropriati perché lasciano esposte le orecchie e il collo. Il cappello deve essere in tessuto che non lascia passare gli UV e anche per i caschi protettivi utilizzati in edilizia sono disponibili sul mercato soluzioni con falde anteriori, posteriori e laterali che proteggono dall'esposizione solare.

La capacità di bloccare la radiazione UV dei vari indumenti dipende da fattori le cui caratteristiche sono state standardizzate dalla norma EN 13758-2:2007, contestualmente la prima parte della stessa norma UNI specifica un metodo per la determinazione della trasmittanza delle radiazioni UV da parte di tessuti in condizioni di riferimento per quantificare le loro proprietà protettive⁸³. Tale metodo non è applicabile per tessuti che offrono protezione a distanza, come ombrelli, strutture ombra o sorgenti artificiali. I fattori principali che condizionano la capacità protettiva di questi indumenti sono:

- trama del tessuto o "*cover factor*", tessuti a trama "fitta" sono molto più efficaci dei tessuti a trama rada;
- tipo di tessuto, che deve avere un UPF ≥ 40 , con una trasmissione media di UVA $< 5\%$. Per esempio, le fibre acriliche proteggono molto meglio della seta e, quest'ultima, meglio del cotone, una buona combinazione è cotone e poliestere;
- design dell'indumento, deve avere una morfologia specifica (maniche e pantaloni lunghi) per proteggere la parte superiore e/o la parte inferiore del corpo;

⁸³ Gambichler T, Laperre J, Hoffmann K. The European standard for sun-protective clothing: EN 13758. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006 Feb;20(2):125-30.

- umidità, un tessuto bagnato fornisce una protezione meno efficace di uno asciutto;
- colore, i tessuti scuri proteggono meglio rispetto a quelli chiari.

L'*Ultraviolet Protection Factor* (UPF) è stato il primo valore standard pubblicato dall'Istituto di standardizzazione australiano e che permette di definire il grado di protezione dagli UV offerto da un indumento, analogamente a quanto il *Sun Protection Factor* (SPF) indica per le creme solari. L'UPF classifica gli indumenti in tre categorie: UPF tra 15 e 24 fornisce una buona protezione (trasmette 6,7-4,2% di UV), UPF da 25 a 39 fornisce una protezione molto buona (trasmette 4.1-2.6% di UV) e UPF di 40 o 40+ che garantisce una protezione eccellente (trasmette $\leq 2.5\%$ di UV).

Anche gli occhiali da sole, conformi alle norme tecniche di riferimento, rappresentano dei dispositivi di protezione individuale per lavoratori outdoor. La norma UNI EN ISO 12312-1:2015, "*Protezione degli occhi e del viso - Occhiali da sole e dispositivi similari - Parte 1: Occhiali da sole per uso generale*" fornisce disposizioni in merito all'uso destinato alla protezione contro la radiazione solare. In genere le lenti sono dotate di filtro UV con uno specifico *Eye protection factor* (EPF), che indica il livello di protezione fornito da occhiali o altri protettori oculari nei confronti della radiazione UV. L'EPF è il rapporto tra la dose UV che arriva all'occhio non protetto e la dose UV che raggiunge l'occhio protetto. L'EPF è una scala numerica che va da 1 a 10. Gli occhiali con EPF di 9 o 10 forniscono protezione pressoché totale. Per quanto riguarda la tipologia di filtro UV esso può essere:

- normale;
- fotocromatico, si adatta a condizioni di luminosità variabile;
- polarizzante, filtra i riflessi migliorando la sensibilità e riducendo il rischio di abbagliamento;
- con un gradiente di filtrazione dall'alto in basso dato da colorazione degradante, fattore che lo rende particolarmente adatto alla guida.

È importante scegliere modelli di occhiali che offrono la più ampia copertura della regione oculare, compresa una buona copertura laterale. Nella scelta dell'occhiale e dell'abbigliamento è importante considerare le condizioni ambientali prevalenti durante la lavorazione, il tipo di compito svolto, la presenza di altri DPI.

I prodotti per la protezione solare, diversamente dai precedenti indumenti descritti, non possono essere considerati dei DPI, ma possono essere una misura aggiuntiva ad essi e sono commercializzati in forma di

creme, oli, gel, lozioni, spray, stick etc. La norma UNI EN ISO 24444:2020 "*Cosmetici - Metodi di prova su protezione solare - Determinazione in vivo del fattore di protezione solare (SPF)*" specifica un metodo per la determinazione in vivo del SPF di prodotti di protezione solare ed è relativa ai prodotti da applicare sulla pelle umana che contengono un componente in grado di assorbire, riflettere o spargere le radiazioni UV. La componente attiva dei protettori solari può essere di varia natura:

- nanoparticelle inorganiche di TiO_2 o ZnO che creano una barriera opaca di particelle inerti sulla cute in grado di riflettere e diffondere la radiazione UV solare;
- sostanze organiche quali cinnamati, benzofenoni etc. che assorbono l'UV;
- combinazione di particelle inorganiche e sostanze organiche con effetto protettivo incrementato dalla sinergia delle due componenti per una protezione spettrale più estesa.

La protezione dalla radiazione UVB è espressa come SPF che corrisponde al rapporto tra la dose di radiazione solare necessaria per indurre un eritema appena percettibile (MED) su cute trattata con 2 mg/cm^2 di protettore rispetto alla MED necessaria su cute non trattata. Il valore SPF varia da 2 a 50+ e il grado minimo di protezione garantito dai prodotti per la protezione solare dovrebbe essere di 6 applicando l'*International Sun Protection Factor Test Method* (2006) o un grado equivalente di protezione ottenuto con un metodo in vitro.

Per la radiazione UVA non esiste l'equivalente dell'SPF, ma le tre metodiche di riferimento in vivo per la valutazione e la quantificazione numerica della fotoprotezione dall'UVA sono:

- *Immediate Pigment Darkening* (IPD)
- *Persistent Pigment Darkening* (PPD)
- *UVA Protection Factor* (UVA - PF)

IPD e PPD misurano il parametro biologico della pigmentazione immediata o permanente. L'UVA - PF misura la minima risposta eritematosa e soprattutto la colorazione persistente. La fotoprotezione dall'UVA viene misurata con la scala di Boots che prevede l'assegnazione di stelle da 0 a 5 che indicano la percentuale di radiazione UVA assorbita da quel prodotto solare confrontato con gli UVB. Maggiore è il numero di teste migliore è la protezione nei confronti delle radiazioni UVA. Il valore minimo raccomandato è 4 ovvero pari a 1/3 del SPF.

La λ critica di un prodotto di protezione solare è la lunghezza d'onda in corrispondenza della quale l'area della curva di assorbanza spettrale rappresenta il 90% dell'assorbanza totale ed è il miglior parametro strumentale disponibile per valutare la reale protezione solare di un prodotto topico. Fornisce una chiara indicazione sull'efficacia protettiva del prodotto solare nei confronti dei raggi UVA, in maniera indipendente dal valore di SPF, attribuendo al prodotto in questione un grado di protezione in base al rapporto UVA/UVB in accordo con la scala di Boots.

Categoria indicata sull'etichetta	Fattore di protezione solare indicato sull'etichetta	Fattore di protezione solare misurato [conformemente ai principi raccomandati al punto 10, lettera a)]	Fattore minimo raccomandato di protezione UVA [misurato conformemente ai principi raccomandati al punto 10, lettera b)]	Lunghezza d'onda critica minima raccomandata [misurata conformemente ai principi raccomandati al punto 10, lettera c)]
«Protezione bassa»	«6»	6-9,9	1/3 del fattore di protezione solare indicato sull'etichetta	370 nm
	«10»	10-14,9		
«Protezione media»	«15»	15-19,9		
	«20»	20-24,9		
	«25»	25-29,9		
«Protezione alta»	«30»	30-49,9		
	«50»	50-59,9		
«Protezione molto alta»	«50 +»	60 ≤		

Figura 20. Tabella tratta dalla Raccomandazione della Commissione delle Comunità Europee del 22 settembre 2006, (n. 2006/647/CE) sull'efficacia dei prodotti per la protezione solare e sulle relative indicazioni

I prodotti per la protezione solare dovrebbero garantire un grado minimo di protezione dai raggi UVB e UVA. È auspicabile che il rapporto tra protezione per gli UVA e protezione per gli UVB sia equilibrato in quanto un prodotto con elevata protezione per gli UVB e bassa per gli UVA può risultare addirittura pericoloso per il lavoratore, in quanto lascerebbe passare più UVA.

«Anche i prodotti per la protezione solare che risultano assai efficaci e che proteggono tanto dai raggi UVB quanto da quelli UVA non sono in grado di garantire una protezione totale dai rischi per la salute derivanti dai raggi UV. Nessun prodotto per la protezione solare riesce a filtrare la totalità dei raggi ultravioletti (UV). A tutt'oggi, inoltre, non sono state fornite prove scientifiche

definitive del fatto che l'uso dei prodotti per la protezione solare prevenga l'insorgere di melanomi»⁸⁴.

L'uso dei protettori non è sostitutivo bensì complementare alle altre misure di protezione già descritte e in ogni caso deve prevedere una serie di accorgimenti comportamentali quotidiani:

- SPF ideale è 50+, ma dovrebbe essere sempre almeno 30+, anche in dipendenza del fototipo cutaneo e dell'UVI previsto;
- monitoraggio e rispetto della data di scadenza;
- applicazione 10 - 20 min. prima dell'esposizione su cute pulita e asciutta;
- applicazione su tutte le aree potenzialmente fotoesposte comprese le orecchie, le tempie e le porzioni laterali e posteriori del collo);
- applicazione uniforme a dosaggio adeguato ($\geq 2 \text{ mg/cm}^2$) anche seguendo la "regola delle 2 dita" che prevede l'applicazione di due strisce di crema pari a indice e medio su ognuna delle nove zone in cui è possibile suddividere il corpo ovvero -testa, collo e viso - braccio sinistro - braccio destro - spalle e parte alta della schiena - parte bassa della schiena - petto e décolleté - pancia e fianchi - coscia e gluteo destro - coscia e gluteo sinistro - ginocchio, polpaccio e piede destro - ginocchio, polpaccio e piede sinistro⁸⁵;
- applicazione periodica del prodotto (es. ogni 2 - 3 ore, più frequentemente in caso di sudorazione eccessiva o in caso di deterzione);
- preferire prodotti di facile applicabilità che consentono il regolare svolgimento dell'attività lavorativa.

Formazione e informazione

La "Sezione IV - Formazione, informazione e addestramento" del d.lgs. 81/08 prevede per il lavoratore il diritto ad una appropriata informazione «sui rischi specifici cui è esposto in relazione all'attività svolta, le normative di sicurezza e le disposizioni aziendali in materia», nonché ad una formazione «sufficiente ed adeguata in materia di salute e sicurezza» con specifiche in relazione ai:

⁸⁴ Raccomandazione della commissione delle comunità europee n. 2006/647/CE del 22 settembre 2006 sull'efficacia dei prodotti per la protezione solare e sulle relative indicazioni. Pubblicata in gazzetta ufficiale dell'Unione Europea n. L 265/39-43 del 26.9.2006.

⁸⁵ Taylor S, Diffey B. Simple dosage guide for suncreams will help users. BMJ. 2002 Jun 22;324(7352):1526.

- a) *«concetti di rischio, danno, prevenzione, protezione, organizzazione della prevenzione aziendale, diritti e doveri dei vari soggetti aziendali, organi di vigilanza, controllo, assistenza»;*
- b) *rischi riferiti alle mansioni e ai possibili danni e alle conseguenti misure e procedure di prevenzione e protezione caratteristici del settore o comparto di appartenenza dell'azienda».*

Il medico competente collabora con il datore di lavoro al fine dell'adempimento di tali obblighi. Nello specifico di quanto qui ci occupa, ovvero i lavoratori outdoor esposti al rischio di radiazioni UV solari, l'informazione dovrà vertere in particolar modo sui seguenti punti:

- inquadramento delle radiazioni UV solari, delle occasioni di esposizione, variabilità dell'esposizione nelle differenti condizioni meteorologiche, alle varie latitudini e ore del giorno;
- effetti biologici delle radiazioni UV con particolare riferimento agli effetti dannosi acuti e cronici;
- fattori individuali di ipersuscettibilità come il fototipo, la familiarità per specifiche patologie, l'assunzione di farmaci, l'uso o il contatto con specifiche sostanze durante l'attività lavorativa;
- identificazione delle figure di riferimento per eventuali dubbi in merito alla sicurezza nell'ambiente di lavoro come il rappresentante dei lavoratori, il responsabile del servizio di prevenzione e protezione e il medico competente.

La formazione invece è un momento di maggiore approfondimento che mette il lavoratore in condizione di acquisire i requisiti necessari allo svolgimento della propria attività, con l'obiettivo di conseguire modalità di comportamento e di lavoro che mettano in pratica le regole ed i principi della sicurezza. La formazione è un momento più complesso che consente al lavoratore di passare dalla sfera del sapere a quella del saper fare, prevede pertanto un momento di verifica dell'apprendimento e nel caso specifico verte principalmente sui seguenti elementi:

- i comportamenti corretti da mettere in atto nei contesti di esposizione alle radiazioni UV solari lavorative ed extralavorativa come preferire l'ombra naturale, organizzare il lavoro in modo da ridurre il più possibile le attività all'aria aperta nelle ore centrali, etc;
- il significato e la funzione delle misure di protezione ambientali come i teli, le coperture in vetro e le cabine dedicate;

- la conoscenza e l'uso quotidiani dei mezzi di protezione individuale quali indumenti anti UV, occhiali protettivi, prodotti antisolari;
- l'autoesame periodico della pelle e la capacità di riconoscere lesioni rapidamente evolutive da segnalare in breve tempo al medico competente mediante richiesta di visita di sorveglianza sanitaria ex art. 41 comma 2 del d.lgs. 81/08.

La formazione ha una fondamentale importanza preventiva per tutti i lavoratori e assume un particolare rilievo nei giovani. È importante che vengano implementati appropriati programmi di informazione e formazione su questo rischio specifico anche nelle scuole professionali. Buoni sono i risultati delle campagne già attuate⁸⁶.

Sorveglianza sanitaria

Come già riportato, il rischio individuale derivante dall'esposizione alle radiazioni UV solari è strettamente collegato a vari fattori anche non di origine occupazionale e per quanto il datore di lavoro possa mettere in atto misure di protezione organizzative, ambientali e personali e possa garantire al lavoratore le più aggiornate nozioni informative e formative e significative misure di prevenzione e protezione, esiste sempre una percentuale residua di rischio che va gestita monitorando costantemente lo stato di salute dei lavoratori esposti grazie allo strumento della sorveglianza sanitaria.

Il medico competente collabora con il datore di lavoro alla valutazione dei rischi ed è da lui nominato ai fini della sorveglianza sanitaria e di tutti gli altri compiti previsti nel d.lgs. 81/08. Come definita articolo 2, voce m) del citato decreto legislativo, la sorveglianza sanitaria è l'«*insieme degli atti medici, finalizzati alla tutela dello stato di salute e sicurezza dei lavoratori, in relazione all'ambiente di lavoro, ai fattori di rischio professionali e alle modalità di svolgimento dell'attività lavorativa*».

La sorveglianza sanitaria è disciplinata tra i compiti del medico competente all'articolo 41 del d.lgs. 81/08 e comprende:

⁸⁶ Ne è un esempio la campagna "Prevenzione del rischio occupazionale da radiazione ottica naturale in agricoltura ed edilizia: realizzazione di un intervento formativo per i lavoratori e gli studenti del comparto agricolo ed edile della regione Emilia-Romagna" condotta in un progetto di collaborazione tra INAIL e l'Università di Modena e Reggio Emilia che ha dato buoni risultati in tema di conoscenza del rischio riportati nel lavoro Modenese A., Lonely T., Ruggieri F.P., Tornese L., Gobba F. Sun protection habits and behaviors of a group of outdoor workers and students from the agricultural and construction sectors in north-Italy. Med. Lav. 2020;111:116-125.

- visita medica preventiva atta a valutare l'assenza di controindicazioni alla mansione cui il lavoratore è destinato al fine emettere un giudizio di idoneità alla mansione specifica;
- visita medica periodica che monitora lo stato di salute dei lavoratori esposti con cadenza annuale, ove non disposto diversamente dalla normativa o dal medico competente stesso, e finalizzata all'emissione del giudizio di idoneità alla mansione specifica;
- visita medica su richiesta del lavoratore che il medico competente esegue nel caso in cui la ritenga correlata ai rischi professionali o allo stato di salute del lavoratore, suscettibile di peggioramento a causa dell'attività lavorativa e finalizzata all'emissione del giudizio di idoneità alla mansione specifica;
- visita medica per cambio mansione atta a esprimere il giudizio di idoneità alla nuova mansione specifica;
- visita medica per rientro a lavoro dopo un'assenza per motivi di salute superiore a sessanta giorni, finalizzata alla verifica dell'idoneità alla mansione specifica;
- visita medica alla cessazione del rapporto di lavoro quando previsto dalla normativa.

Il medico competente partecipa alla valutazione del rischio anche personalizzandola lavoratore per lavoratore. Questa personalizzazione non può che avvenire in sede di visita medica a partire dalle caratteristiche fenotipiche di ciascuno e dalla condizione sanitaria preesistente e intersecando queste informazioni con i dati ambientali misurati o predetti dalla valutazione del rischio e con le informazioni acquisite nell'ambito dei sopralluoghi periodici agli ambienti di lavoro. In questa ottica, la visita del medico competente si pone come momento privilegiato per riuscire a rilevare in fase precoce le eventuali anomalie biologiche e cliniche correlabili all'esposizione e contribuisce alla verifica dell'efficacia delle misure di prevenzione e protezione attuate nel contesto lavorativo, oltre ad essere uno spazio ulteriore anche di informazione e formazione personalizzate per il lavoratore.

Ai sensi dell'articolo 25 del d.lgs. 81/8 le visite di sorveglianza sanitaria devono prevedere *«protocolli sanitari definiti in funzione dei rischi specifici e tenendo in considerazione gli indirizzi scientifici più avanzati»*, infatti ove ritenga necessario il medico competente può disporre accertamenti specialistici, strumentali e di laboratorio sulla base di criteri di validità scientifica, etica e tecnica.

Tutto quanto sopra descritto è particolarmente rilevante per il medico competente che valuti l'idoneità alla mansione specifica di lavoratori esposti, tra gli altri rischi, a radiazioni UV solari. Come anticipato, infatti, l'articolo 218 del d.lgs. 81/08 prevede l'obbligo di sorveglianza sanitaria per i lavoratori esposti a radiazioni ottiche artificiali tenuto conto della valutazione dei rischi, mentre per l'esposizione a radiazioni UV solari non è previsto alcun obbligo di sorveglianza sanitaria, né è necessario un giudizio di idoneità alla mansione specifica.

È tuttavia da rilevare che molte categorie di lavoratori che svolgono la propria attività all'aperto sono sorvegliate per altri fattori di rischio e tale evenienza consente al medico competente di porre attenzione agli aspetti relativi alla radiazione solare durante le visite mediche di sorveglianza sanitaria. Nel contesto della sorveglianza sanitaria su richiesta del lavoratore, inoltre, è bene che il medico competente consideri anche tale rischio quando presente tra quelli ai quali è esposto il lavoratore. Tutte le visite di sorveglianza sanitaria, infatti, rappresentano un'occasione imperdibile ai fini di diagnosi precoci e di prevenzione secondaria oncologica per quanto riguarda la cute. In particolare, le visite di sorveglianza sanitaria sono strumento di grande tutela per alcune categorie di lavoratori che, oltre ad essere esposti al rischio specifico, presentano condizioni di ipersuscettibilità quali ad esempio:

- albinismo;
- fototipo chiaro (I e II);
- storia di neoplasia cutanea delle sedi fotoesposte e non;
- storia di asportazioni di nevi displastici o cheratosi attiniche delle zone fotoesposte;
- storia di fotodermatosi;
- storia di fotodanno cronico;
- patologie autoimmuni sistemiche con particolari suscettibilità cutanee esacerbate dall'esposizione alle radiazioni UV solari (LES);
- affetti da patologie oculari quali aniridia, colobomi, midriasi fissa, afachia, protesi del cristallino e retinopatie;
- portatori di drusen;
- esposizione lavorativa a sostanze fotosensibilizzanti (es. IPA, alcuni coloranti, derivati vegetali);
- esposizione extralavorativa a sostanze fotosensibilizzanti (farmaci).

Le integrazioni al protocollo sanitario per lavoratori sottoposti a sorveglianza sanitaria per altri rischi, ma contestualmente valutati anche per il rischio da esposizione a radiazioni UV solari dovranno vertere soprattutto allo studio degli organi critici per questo rischio ovvero l'occhio e la cute.

In sede di anamnesi familiare è opportuno indagare eventuali predisposizioni ereditarie per patologie oculari o cutanee, l'anamnesi personale invece identifica le abitudini di vita e la frequenza di "ustioni solari" pregresse che possano rappresentare un fattore di rischio per eventuali malattie della cute e degli occhi. Con l'anamnesi lavorativa si possono evidenziare esposizioni pregresse o concomitanti ad altri rischi con azione sinergica (es. ROA); infine l'anamnesi patologica si concentra soprattutto su malattie pregresse che possano ridurre l'idoneità all'esposizione al rischio da radiazioni UV solari nonché sull'assunzione di farmaci o sull'uso di prodotti cosmetici con effetto fotosensibilizzante. L'esame obiettivo generale è seguito dall'esame obiettivo distrettuale con particolare riguardo alla pelle delle sedi fotoesposte e agli occhi. La visita di sorveglianza sanitaria si rivela inoltre un'occasione per ribadire al lavoratore le misure di prevenzione e protezione dai vari rischi e per fornire indicazioni come l'esecuzione dell'autoesame mensile della pelle, abitudine che consente al lavoratore stesso di monitorare gli eventuali effetti dell'esposizione a radiazioni UV solari per quanto possibile.

Si possono infine prevedere accertamenti complementari al protocollo sopra descritto quali visita dermatologica e visita oculistica, con periodicità disposta dal medico competente sulla base dell'entità dell'esposizione e della suscettibilità individuale, ed eventuali altri accertamenti ritenuti necessari dal medico competente sulla base del protocollo sanitario e della singolarità del caso individuale specifico.

L'istruttoria medico-legale nel processo di accertamento dell'origine professionale del melanoma

Il processo di accertamento dell'ipotesi eziologica che determina il riconoscimento oppure l'esclusione dell'origine professionale di un melanoma si articola, come per le altre tecnopatie, in alcune fasi principali:

- a) accertamento della storia di esposizione professionale (documentale e anamnestico)
- b) esame obiettivo (per il lavoratore in vita)
- c) conferma della diagnosi clinica
- d) diagnosi medico-legale
- e) valutazione del danno.

L'accertamento medico-legale per il riconoscimento dell'eziologia professionale di un melanoma da radiazioni solari è dunque un processo retrospettivo e parte dalla ricostruzione anamnestica e documentale delle lavorazioni svolte e delle specifiche mansioni ricoperte dall'assicurato.

La difficoltà principale nel riconoscimento dell'esposizione a radiazione solare riguarda la carenza documentale che deriva dalla scarsa sensibilità e conoscenza di tale rischio in passato più che oggi. I documenti di valutazione del rischio e le cartelle di sorveglianza sanitaria, quando disponibili, sono ausili utili alla individuazione delle esposizioni, delle lavorazioni, dei cicli produttivi e dei soggetti coinvolti, ma difficilmente riportano informazioni relative all'entità dell'esposizione a questo tipo di radiazioni.

Per stimare e/o confortare l'effettiva modalità dell'esposizione e la sua efficacia lesiva, tanto più quando non sia disponibile la relativa documentazione, è possibile avvalersi del parere della Consulenza tecnica per la salute e la sicurezza (Ctss). È mandatario fare riferimento alla letteratura in materia dalla quale possa evincersi l'elemento quantitativo minimo che richiama l'efficienza lesiva dell'esposizione. Ciò si traduce nella verifica di un'esposizione a radiazioni solari con UV Index $\geq 3^{22}$ e con una durata ≥ 5 anni⁸⁷.

L'acquisizione della documentazione relativa all'esposizione occupazionale deve essere associata a una scrupolosa anamnesi, anche indirizzata alla

⁸⁷ Trakatelli M, Barkitzi K, Apap C, Majewski S, De Vries E; EPIDERM group. Skin cancer risk in outdoor workers: a European multicenter case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Apr;30 Suppl 3:5-11.

valutazione delle abitudini di esposizione extra-lavorativa a radiazioni UV solari e/o artificiali; alla verifica della familiarità per melanoma ed alla ricorrenza di una storia di melanomi, epitelomi, cheratosi attiniche ed eventuali terapie pUVA. È necessario eseguire un'anamnesi lavorativa mirata alla individuazione di attività che abbiano comportato una esposizione occupazionale diretta alle radiazioni solari. Particolare attenzione deve essere posta alle esposizioni lavorative avvenute in giovane età e almeno nei dieci anni prima della manifestazione della patologia cutanea, nonché ad eventi peculiari quali ustioni solari. Per valutare appropriatamente il rischio derivante dall'esposizione è utile conoscere non solo la durata dell'esposizione alle radiazioni solari, ma anche le abitudini personali (es. frequenza nell'uso di creme protettive solari a protezione alta, abitudine a lavorare a torso nudo, stagioni e orari in cui venivano svolte le diverse attività), tutti elementi da appurare accuratamente in corso di rilevazione anamnestica.

Per un corretto inquadramento del soggetto e della suscettibilità individuale è utile valutare il fototipo, la presenza/assenza di nevi, la numerosità e la loro localizzazione, i segni di foto-invecchiamento cutaneo (es. *cutis rhomboidalis*, *lentigo solaris*, macchie solari, etc), nonché la presenza di cicatrici per esiti di exeresi chirurgiche.

L'esame obiettivo è volto a valutare lo stato clinico e gli eventuali esiti della patologia denunciata, senza tralasciare eventuali patologie preesistenti, concorrenti o coesistenti.

I melanomi sono patologie neoplastiche con una eziologia multifattoriale; infatti, è possibile individuare una molteplicità di fattori che hanno svolto un ruolo eziologico nel processo patogenetico, contribuendo al verificarsi delle mutazioni che hanno innescato il processo neoplastico. Alcuni di questi fattori di rischio, come le radiazioni solari, sono in grado di lasciare segni specifici a livello genetico che rendono identificabile il loro intervento causale nel processo neoplastico. Il marchio genetico tipico dell'irraggiamento solare sono le mutazioni puntiformi o sostituzioni di basi (sostituzioni di citosine con timidine dei siti dipirimidinici) tipiche dei melanomi insorti su cute con danno solare cumulativo. Nel corso della conferma della diagnosi è pertanto necessario ricercare e /o richiedere la specifica dell'istotipo che deve rientrare tra i cosiddetti CSD melanomi (melanoma a diffusione superficiale, melanoma nodulare, *lentigo maligna*, melanoma desmoplastico). È inoltre importante richiedere la specifica delle mutazioni genetiche identificate, aspetti che non sempre fanno parte della refertazione clinico-anatomopatologica. Tali elementi, infatti, consentono

di attestare con ragionevole certezza il ruolo svolto dall'esposizione all'irraggiamento solare nella genesi del melanoma denunciato (si veda il paragrafo 3 del capitolo *Melanoma cutaneo*). D'altronde, l'indagine medico legale – nella sua prima fase di conferma diagnostica – è orientata verso la ricerca e l'analisi di tutti gli elementi di rilievo; in assenza di una parte di questi il procedimento presuntivo/deduttivo consentirà di formulare giudizio di probabilità derivata.

Inoltre, l'istruttoria medico-legale dovrà verificare positivamente il criterio temporale in relazione alla latenza tra l'esposizione quantitativamente efficace alle radiazioni UV e l'insorgenza del CSD melanoma. Tale lasso di tempo deve essere ricompreso tra i 10 e i 50 anni²⁸ perché il melanoma denunciato possa essere causato da detta esposizione.

La diagnosi medico-legale avrà cura di esprimere la natura tecnico-giuridica della affezione cutanea, correlando o meno l'antecedente causale professionale (esposizione lavorativa alle radiazioni solari) con il susseguente lesivo (sviluppo di CSD melanoma cutaneo con mutazioni puntiformi tipiche), avendo riguardo dei parametri già descritti e dei noti criteri medico-legali di accertamento del nesso causale (*in primis*: cronologico, quali-quantitativo, modale, epidemiologico-statistico, esclusione di altre cause).

Il medico legale declinerà da ultimo il pregiudizio biologico e la menomazione correlata agli effetti della malattia e dei trattamenti del melanoma diagnosticato. Tali esiti entreranno a pieno titolo nella diagnosi medico-legale qualificando l'entità del pregiudizio biologico da indennizzare.

Valutazione del danno

Per quanto attiene alla valutazione del danno⁸⁸, ai criteri e alle voci tabellari di cui alla normativa sul "danno biologico Inail"^{89, 90}, il melanoma rientra appieno nel capitolo delle patologie neoplastiche maligne.

⁸⁸ Cimaglia G, Rossi P. Danno biologico - Le tabelle di legge. Seconda edizione. Giuffrè editore S.p.A. Milano - 2006.

⁸⁹ Decreto legislativo del 23 febbraio 2000, n. 38. Disposizioni in materia di assicurazione contro gli infortuni sul lavoro e le malattie professionali, a norma dell'articolo 55, comma 1, della legge 17 maggio 1999, n. 144. Art 13 - Danno biologico

⁹⁰ Decreto ministeriale del 12 luglio 2000. Approvazione di "Tabella delle menomazioni"; "Tabella indennizzo danno biologico"; "Tabella dei coefficienti", relative al danno biologico ai fini della tutela dell'assicurazione contro gli infortuni sul lavoro e le malattie professionali.

In generale, la stima del danno neoplastico è fondata su un tripode valutativo di fattori «invalidanti»⁹¹, non omogenei tra loro, che comprendono:

1. grado di disabilità indotto dal processo neoplastico;
2. efficacia e caratteristiche del trattamento (es. locale/generale, palliativo/radicale);
3. prognosi intesa come «*aspettativa di sopravvivenza libera da eventi annullanti il bene salute anche in via temporanea*» sulla base degli avanzamenti terapeutici.

Il grado di disabilità determinato da un processo neoplastico è difficilmente comparabile anche tra individui con la medesima neoplasia in ragione di un'elevata variabilità soggettiva che le scale di valutazione possono solo parzialmente tentare di uniformare. Uno strumento di valutazione è la scala di *performance* elaborata da *Karnofsky (Karnofsky Performances Index)* che misura e valuta le capacità fisiche residue dal cancro e dal suo trattamento. Questa scala resta ancora valida pur in presenza di altri strumenti valutativi del *performance status* di più recente acquisizione (ECOG Performance Status Scale) che possono tuttavia contribuire ad integrarla.

Il pregiudizio conseguente alle varie forme di melanoma da radiazioni solari dipende in primo luogo dalle caratteristiche della crescita dell'istotipo neoplastico. Il melanoma a diffusione superficiale e la lentigo maligna melanoma hanno una crescita orizzontale, almeno nelle fasi precoci e possono arrivare ad avere una grande estensione con interessamento di vaste aree cutanee. Ne deriva evidente che il susseguente pregiudizio estetico con riflessi anche di natura funzionale condizionerà la valutazione medico-legale relativamente alla componente di cui al punto 1.

Al contrario il melanoma nodulare e il melanoma desmoplastico sono caratterizzati da una crescita verticale e spesso possono non essere evidenti all'ispezione della cute, quindi, possono arrivare ad interessare rapidamente i piani profondi del derma, determinando peraltro facile disseminazione metastatica. Anche per tali forme l'esito dei trattamenti chirurgici contribuirà a costituire il pregiudizio biologico.

In tema di trattamento e prognosi gli elementi determinanti sono molteplici e in continuo aggiornamento, lo stato dell'arte attualmente consolidato è stato trattato nel capitolo *Melanoma Cutaneo*; è importante considerare che

⁹¹ Rossi P, Mele A, La valutazione del danno biologico nelle neoplasie "solide" nei diversi ambiti di invalidità, in *Rivista Italiana di Medicina legale*, 2010; 32 (4/5): 663.

i vari istotipi di melanoma possono presentare sia una progressione neoplastica lineare sia una in parallelo sia entrambe le progressioni e questo amplia la variabilità prognostica dei quadri oggetto di valutazione medico-legale.

Per quanto attiene al pregiudizio conseguente le terapie del melanoma, è da considerare che la prima linea di terapia è chirurgica e che spesso il trattamento radicale del melanoma cutaneo può richiedere un secondo tempo di ampliamento dell'area di exeresi e la contestuale ricerca del linfonodo sentinella responsabile del drenaggio linfatico locoregionale. Inoltre, l'approccio chirurgico è l'unico che consente di avere, attraverso il prelievo della lesione, una diagnosi di certezza con identificazione del suo istotipo della sua stadiazione. Saranno pertanto rilevanti, ai fini della valutazione del danno, le voci tabellari inerenti agli esiti cicatriziali (voci da 36 a 38 delle tabelle di cui al decreto ministeriale 12 luglio 2000) che ricomprendono cicatrici non deturpanti e deturpanti, interessanti o meno il collo e il volto, sedi frequentemente interessate da melanomi cutanei da radiazioni solari, in quanto regioni fotoesposte.

Le immunoterapie e le terapie a bersaglio molecolare attualmente disponibili consentono un ottimo controllo della malattia anche metastatica avanzata con un buon profilo di tollerabilità e con una generale riduzione degli effetti avversi rispetto alla chemioterapia. Il trattamento polichemioterapico non ha dimostrato benefici in termini di sopravvivenza; anche l'aggiunta di un trattamento immunoterapico con interferon alfa e IL-2 al regime di polichemioterapia non comporta un miglioramento in termini di sopravvivenza globale, a fronte di effetti collaterali più frequenti. Per valutare il pregiudizio funzionale conseguente alle terapie del melanoma, si deve fare riferimento anche agli effetti avversi del trattamento. Infatti, talvolta, la disabilità è correlata maggiormente agli esiti del trattamento che non alla malattia *ex se* considerata. A tal fine è necessaria, dunque, la conoscenza degli effetti collaterali dei protocolli terapeutici utilizzati per la cura della malattia, attraverso il ricorso alla letteratura scientifica sull'argomento, ai foglietti illustrativi dei farmaci, di modo da trovare puntuale riscontro a quanto riferito anamnesticamente dal soggetto e/o quanto certificato in sede clinica, come metodologicamente richiesto dall'anamnesi medico-legale che deve, appunto essere, circostanziata⁹². Allo scopo, può anche essere utile fare

⁹² Rossi P, Comacchio A, Mele A, La gestione del rischio sanitario medico-legale. Dalla clinical governance ai processi medico legali, Giuffrè, Milano, 2014.

riferimento alla versione 5 dei *Common Terminology Criteria for Adverse Events* del 2017⁹³.

Per i melanomi, ai fini dell'inquadramento prognostico, è necessario tenere conto dello stadio patologico (da I a IV) desunto sulla base della classificazione TNM. L'ultima classificazione utilizzabile ai presenti fini è quella proposta dall'8° edizione dell'*American Joint Committee on Cancer*. Tenuto conto che, anche ai fini medico-legali valutativi, l'elemento prognostico utile per modulare l'attribuzione percentuale va riferito all'aspettativa di vita libera da malattia, ne deriva come sia necessario fare riferimento alle percentuali di sopravvivenza a cinque anni per la popolazione in questione. In via esemplificativa si segnala come, per qualsiasi istotipo, il massimo di sopravvivenza a 5 anni si raggiunga per i melanomi al I stadio, mentre il minimo per quelli al IV stadio (si veda il paragrafo 6 del capitolo *Melanoma cutaneo*). Gli stadi avanzati di malattia, caratterizzati da una prognosi infausta, possono comportare una compromissione della proiezione dell'individuo nella vita futura, elemento che deve essere necessariamente considerato in sede di valutazione del danno⁹⁴. Si ribadisce anche in questa sede che la valutazione medico-legale del danno neoplastico ricomprende «*la sicura o probabile evoluzione peggiorativa futura del quadro menomativo, attualizzandola al momento della valutazione*» e che deve necessariamente tener conto della «*prognosi correlata alla neoplasia e degli effetti che la durata della sopravvivenza può estrinsecare sull'individuo, determinando maggiori sofferenze e restrizione degli ambiti relazionali, ludici, esistenziali*» compromettendo «*il "piacere delle cose della vita", il piacere di fare e la joie de vivre*»⁹¹. Due utili strumenti per reperire dati in ordine alla prognosi della malattia sono rappresentati dallo studio *Eurocare* (attualmente disponibile in database nella versione 5⁹⁵) e dalla pubblicazione a cadenza annuale "I numeri del cancro in Italia".

Nella valutazione del danno alla persona con CSD melanoma la componente psichica è costitutiva del pregiudizio biologico complessivo. Un ordinario grado di sofferenza psichica è connaturato risulta atteso e quindi ricompreso nelle voci tabellari relative alle neoplasie. Nondimeno, quando questa ripercussione psichica diviene nosologicamente

⁹³ NIH - National cancer institute. Division of cancer treatment and diagnosis. Cancer therapy evaluation program https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm

⁹⁴ Rossi P, Mele A, Ipotesi di ampliamento della tutela etica e sostenibile per i malati professionali: la presa in carico del paziente neoplastico, in Rivista degli infortuni e delle malattie professionali, 2019; 3: 401.

⁹⁵ <http://www.eurocare.it/Database/tabid/77/Default.aspx>

inquadrabile come malattia psichiatrica assumendo carattere di entità patologica autonoma, necessita di essere valutata - facendo riferimento alle voci tabellari dei disturbi psichici - nella valutazione complessiva sincretica del danno. Le stesse considerazioni possono essere prospettate per la componente di inestetismo soprattutto quando la malattia neoplastica da melanoma è inquadrata nella voce tabellare 131.

Inoltre, le voci relative al danno neoplastico in generale sono fondamentalmente incentrate sulla radicalità della terapia e sugli aspetti prognostici a 5 anni e lasciano in secondo piano l'aspetto estetico. Tale aspetto invece è preminente nel caso del melanoma cutaneo, in cui a volte la radicalità della terapia può esitare in un danno estetico consistente. Per queste ragioni, nel caso della valutazione dei postumi da melanoma, quando il danno estetico ecceda gli esiti attesi del melanoma e del suo trattamento, può essere espressa una valutazione di sintesi, facendo riferimento alle voci tabellari del danno neoplastico, già descritte, e a quelle delle menomazioni all'efficienza estetica, anch'esse già richiamate in precedenza.

Commento alle voci tabellari del Decreto ministeriale del 12 luglio 2000

Il quadro sindromico-menomativo che si associa allo sviluppo di un melanoma può presentare un catalogo di pregiudizi biologici estremamente ampi che va dalla presenza di postumi di lieve entità (nel caso di lesione precocemente individuata e trattata con radicalità) a condizioni di malattia persistente più o meno grave, fino all'annullamento del bene salute e alla morte. In tale ottica, le voci della Tabella delle menomazioni che vanno dalla 130 alla 137 possono trovare tutte applicazione per i casi di melanoma professionale.

N.	Menomazioni	Valore (%)
130	Lesioni precancerose efficacemente trattate	Fino a 5

Tale valutazione è inerente a tutte le lesioni precancerose, come i nevi atipici o le cheratosi attiniche, che si sono giovate di trattamento. Alla stessa stregua possono essere considerate le lesioni precancerose non bisognose o non ancora trattate.

N.	Menomazioni	Valore (%)
131	Neoplasie maligne che si giovano di trattamento medico e/o chirurgico locale, radicale	Fino a 10

Il termine radicale è definito al punto 5 dell'appendice al decreto ministeriale stesso: «*deve intendersi per trattamento radicale l'exeresi, locale e/o distrettuale della massa tumorale con interruzione presuntiva del processo neoplastico*». Si tratta di una eventualità molto frequente nel trattamento del melanoma che riconosce nell'exeresi chirurgica della lesione il primo passo ai fini di un appropriato inquadramento diagnostico e terapeutico. Il giudizio di interruzione inteso in tabella non prevede solo il trattamento chirurgico, ma anche l'insieme dei trattamenti medici messi in atto per ottenere la radicalità dell'intervento.

Ai fini dell'attribuzione percentuale, si ritiene efficace e radicale il trattamento quando la sopravvivenza media libera da malattia invalidante è affidabilmente superiore ai 5 anni. La percentuale massima comprende il coinvolgimento psicologico dettato dalla neoplasia e dal relativo follow-up e gli esiti anatomici del trattamento qualora essi per estensione, localizzazione e ripercussione funzionale non assumano autonomia menomativa.

Possono essere ricompresi nella presente classe di danno i melanomi della cute in situ e in stadio IA e IIA secondo l'8° edizione dell'AJCC. Ai fini della valutazione del danno deve contemperarsi però il disagio conseguente al necessario follow-up, con protocolli e tempistiche differenti a seconda dello stadio della neoplasia, e quanto meno per il periodo indicato dagli specialisti dermatologi. Per il melanoma i follow-up prevedono in genere, con intervalli di tempo variabili a seconda della stadiazione, visita dermatologica con ecografia delle stazioni linfonodali ed eventualmente, sempre a seconda della stadiazione, TC torace-addome-encefalo, PET total body e RM encefalo, senza interventi invasivi⁹⁶.

N.	Menomazioni	Valore (%)
132	Recidive di neoplasia maligna che si giovano di trattamento medico e/o chirurgico locale, radicale	Fino a 16

⁹⁶ In generale, è bene considerare che il danno massimale per la classe è prospettabile per il follow-up post trattamento medico e/o chirurgico locale, radicale delle neoplasie superficiali della vescica che prevede cistoscopia e analisi citologiche molto ravvicinate almeno nel primo biennio.

Il limite massimo di danno indennizzabile di tale classe è prospettabile in caso di recidive multiple accertate a seguito di esami policroni. In caso di recidive di melanomi cutanei la graduazione del danno deve tener conto degli esiti anatomici e dell'eventuale necessità di immunoterapia, target-therapy e/o chemioterapia.

N.	Menomazioni	Valore (%)
133	Neoplasie maligne che si giovano di trattamento medico e/o chirurgico ai fini di una prognosi <i>quoad vitam</i> superiore a 5 anni, a seconda della persistenza e dell'entità di segni e sintomi minori di malattia, comprensivi degli effetti collaterali della terapia	Fino a 30

Nella voce 133 possono essere ricompresi i melanomi dallo stadio IIB al IIIB per i quali, ai fini di una buona prognosi a 5 anni, non è sufficiente la sola terapia locale ma è necessaria anche una terapia adiuvante. Nel range complessivo dei 30 per cento sono ricompresi tutti i pregiudizi della malattia neoplastica tabellata.

N.	Menomazioni	Valore (%)
134	Neoplasie maligne che non si giovano di trattamento medico e/o chirurgico ai fini di una prognosi <i>quoad vitam</i> superiore a 5 anni; i pazienti richiedono speciali cure ed assistenza, sono sostanzialmente abili allo svolgimento delle necessità primarie ed agli atti ordinari del vivere comune	Fino a 60

Nella voce 134 sono invece ricompresi gli stadi dal IIIC al IV, che quindi non si giovano del trattamento medico e/o chirurgico ai fini della prognosi a 5 anni, con indice di *Karnofsky* $\geq 50\%$.

Alcune fattispecie apparentemente rientranti in questa ampia fascia ricompresa tra le voci 133 e 134 giustificano in realtà valutazioni di gran lunga superiore, specie nei casi in cui «*la morte è imminente*», come quei melanomi che in ragione della loro rapida evoluzione e disseminazione non garantiscono per un periodo di tempo accettabile la condizione clinica di abilità del soggetto e il passaggio attraverso fasi intermedie che giustificerebbero la revisione della valutazione.

N.	Menomazioni	Valore (%)
135	Neoplasie maligne che non si giovano di trattamento medico e/o chirurgico ai fini di una prognosi <i>quoad vitam</i> superiore a 5 anni, il supporto terapeutico ed assistenziale è necessario e continuo, il soggetto è severamente disabile, è indicata l'ospedalizzazione	Fino a 80

La *Karnofsky Performances Index* o le altre scale di valutazione delle condizioni del paziente in precedenza richiamate sono strumento particolarmente utile alla graduazione percentuale della presente classe di danno. Infatti, rientrano in questa voce gli stadi da IIIC a IV con indice di *Karnofsky* $\leq 40\%$. Anche per questa voce, il processo neoplastico può assumere un connotato rapidamente progressivo con decesso pronosticato nell'ordine di sei mesi un anno che giustificherebbe l'attribuzione di percentuali di valutazione del danno superiori al tetto, pur in presenza di *performances* residue accettabili.

N.	Menomazioni	Valore (%)
136	Neoplasie maligne con metastasi plurime diffuse e severa compromissione dello stato generale con necessità di ospedalizzazione ovvero di presidi domiciliari equivalenti, sebbene la morte non sia imminente	> 80
137	Cachessia neoplastica	100

Nella voce 136 può essere ricompreso il melanoma in stadio IV con metastasi plurime diffuse e indice di *Karnofsky* $\leq 40\%$. Il concetto di cachessia neoplastica assume significati differenti per la clinica e per la medicina legale. Se per la prima essa consiste sia nella sindrome dell'evoluzione terminale di circa il 70% dei pazienti neoplastici sia nella sindrome di esordio clinico della neoplasia in soggetti presentanti mediatori tissutali e plasmatici responsabili di alterazioni nutrizionali e metaboliche specifiche ma con capacità biologiche conservate, per la medicina legale «*il paziente cachettico è sempre equiparato a soggetti con disabilità severa e questa è essenzialmente correlata allo stato di prostrazione fisica, depauperamento muscolare e ingravescente insufficienza delle funzioni vitali indotti nella fase avanzata della malattia tumorale*».

A corollario delle indicazioni sopra riportate va esplicitato in questa sede il significato assegnato alla stima percentuale del 100%, seppur finora mai attribuito ai melanomi professionali indennizzati. Secondo la «tabella delle menomazioni», di cui al decreto ministeriale 12 luglio 2000, l'attribuzione del 100% corrisponde all'*annullamento del bene salute e non attiene alla sfera del bene vita*. Tale attribuzione è giustificata per tutte le condizioni menomative che annullino concretamente e permanentemente l'autonomia dell'individuo, vale a dire quando un soggetto è incapace di «*estrinsecare e spendere «volitivamente», in simbiosi e in sinergia, le proprie capacità biologiche e socio-relazionali*». La sussistenza di attività neurovegetative e viscerali essenziali non giustifica un cascame di capacità biologica rilevante ai fini medico-legali e quindi non autorizza un'attribuzione inferiore a quella del 100%.

Si richiama in questa sede, e prima della enunciazione delle voci tabellari relative alle cicatrici, quanto affermato in ordine all'esito cicatriziale atteso post-exeresi chirurgica e alla sua peculiare valutazione quando assume i connotati di sub-menomazione autonoma. Nella stima del danno composto e per il pregiudizio alla funzione estetica si prenderanno in considerazione le seguenti voci tabellari.

N.	Menomazioni	Valore (%)
36	Cicatrici cutanee, non interessanti il volto ed il collo, distrofiche, discromiche	Fino a 5

Tale valutazione è da considerarsi per le cicatrici distrofiche e discromiche, non deturpanti, esitate dall'exeresi di melanoma cutanei in sedi differenti da volto e collo.

N.	Menomazioni	Valore (%)
37	Cicatrici cutanee deturpanti, non interessanti il volto ed il collo	Fino a 12

Nel caso di cicatrici deturpanti, invece, è appropriato fare riferimento a questa voce. Dal momento che la cute su cui insorgono i CSD melanomi è caratterizzata da elastosi solare di grado variabile, è possibile che le cicatrici

assumano un aspetto anomalo (cicatrici atrofiche, ipertrofiche e cheloidee) in ragione della ridotta quantità di fibre elastiche residue nel tessuto⁹⁷.

N.	Menomazioni	Valore (%)
38	Cicatrici cutanee, interessanti anche il volto ed il collo, a seconda della natura, della estensione e del complessivo pregiudizio fisionomico o fisiognomico, fino alla deturpazione	Fino a 30

Nel caso in cui il melanoma occupazionale sia insorto in sedi classicamente fotoesposte come volto e collo, è necessario valutare la natura, l'estensione e il pregiudizio fisionomico o fisiognomico, fino alla deturpazione, come può avvenire nei casi di lentigo maligna melanoma (si veda paragrafo 7 del capitolo *Melanoma cutaneo*).

⁹⁷ Cohen BE, Geronemus RG, McDaniel DH, Brauer JA. The Role of Elastic Fibers in Scar Formation and Treatment. *Dermatol Surg.* 2017 Jan;43 Suppl 1:S19-S24.

Conclusioni

Il presente lavoro monografico sui melanomi cutanei professionali da radiazioni solari ha fondato le sue basi più solide sulla nuova classificazione dei melanomi cutanei pubblicata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2018. La classificazione è stata stilata sulla base del danno solare cumulativo (CSD) interessante la cute su cui insorge il melanoma. Essa prevede due gruppi di melanomi:

- CSD melanomi, che presentano un numero straordinariamente alto di mutazioni puntiformi, marchio tipico di mutazioni indotte da radiazioni UV. A loro volta i CSD melanomi sono suddivisi in High e Low in base al carico mutazionale riscontrato;
- no-CSD melanomi, non presentano il marchio genetico tipico dell'irraggiamento solare e insorgono attraverso percorsi patogenetici caratterizzati da importanti aumenti del numero di copie di specifici geni.

I primi possono costituire il presupposto patologico/clinico di una malattia che – sotto il profilo tecnico-giuridico e medico-legale – potrebbe essere inquadrata come professionale; i secondi non richiamano origine lavorativa.

Il ruolo eziopatogenetico delle radiazioni solari nell'insorgenza di CSD melanoma è un elemento ormai accertato.

L'Inail continua a ricevere certificazioni volte al riconoscimento dei melanomi come malattie professionali con ammissione a tutela di una parte delle istanze per melanomi cutanei da esposizione a radiazioni solari. Tali denunce sono in misura nettamente inferiore rispetto ai melanomi cutanei attribuibili all'esposizione professionale a radiazioni solari attesi sulla base delle stime. Il fenomeno della sotto-denuncia rappresenta una rilevante criticità per diverse ragioni, due in particolare. In primo luogo, non consente di mappare e inquadrare adeguatamente l'esposizione professionale a radiazioni solari e il fenomeno del melanoma cutaneo nel suo complesso. In secondo luogo, la scarsa quantità di informazioni effettivamente disponibili, largamente inferiore ai dati potenzialmente reperibili, impedisce un'appropriata e mirata prevenzione primaria e rallenta la messa in campo delle opportune risorse per diagnosi precoce e la prevenzione.

Il presente contributo, in un tale panorama, vuole favorire programmi di ricerca attiva dei melanomi cutanei di origine professionale da parte dei dermatologi, dei medici di medicina generale e dei medici competenti e assicurarne la congrua denuncia.

Nell'intento di correggere la stimata sotto-denuncia, il presente contributo rileva che, alla luce delle evidenze della letteratura più aggiornata e di tutto quanto rappresentato nelle sezioni precedenti, sarebbe utile il reinserimento del melanoma cutaneo da radiazioni solari nell'elenco delle malattie per le quali è obbligatoria la denuncia *ex* articolo 139. Inoltre, anche l'inserimento del melanoma cutaneo da radiazioni solari ad integrazione della voce 84 nelle tabelle delle malattie professionali per l'industria e della voce 19 di quelle per l'agricoltura consentirebbe sensibili vantaggi in termini di tutela assicurativa e di prevenzione.

Il terzo obiettivo, direttamente conseguente ai primi due, è quello di incentivare l'adozione di misure di prevenzione e protezione - collettive e individuali - volte a contenere o annullare il rischio di sviluppare un melanoma cutaneo da radiazioni solari.

Nel disegno complessivo del testo emerge prioritario anche il miglioramento delle procedure di accertamento medico-legale in grado di valorizzare pure gli altri profili richiamati. Pertanto, è la stessa complessità dei quadri di melanoma cutaneo da radiazione solare che impone procedure di accertamento medico legale assai più approfondite e appropriate.

Sulla base delle rilevazioni e degli approfondimenti oggetto della presente monografia gli elementi utili al riconoscimento vanno distinti in criteri maggiori e minori. I primi devono essere necessariamente riscontrati, i secondi, invece, sono facoltativi e rafforzano il giudizio di melanoma di origine professionale.

CRITERI MAGGIORI	
a)	<i>Istotipo del melanoma cutaneo corrispondente a CSD melanoma High o Low</i>
b)	<i>Corrispondenza topografica tra zona esposta (in particolare se affetta da precedenti ustioni solari) e sede di insorgenza del melanoma</i>
c)	<i>Adibizione a lavorazioni (es. agricoltori, edili, bagnini, operai di manovra, piloti) che comportano accertata concreta esposizione a radiazioni UV (UV I \geq 3) con rischio di ustioni solari</i>
d)	<i>Esposizione occupazionale al rischio da radiazioni UV \geq 5 anni</i>
e)	<i>Latenza tra l'inizio dell'esposizione e l'insorgenza di melanoma compresa tra 10 e 50 anni</i>
CRITERI MINORI	
f)	<i>Segni di foto-danneggiamento cutaneo (es. carcinomi squamosi cutanei, cheratosi attiniche, cutis romboidalis, lentigo solari)</i>
g)	<i>Soggetto con fototipo cutaneo chiaro e/o alto numero di nevi melanocitici e/o familiarità e/o storia personale di melanoma</i>

Sotto il profilo procedurale va ribadito che l'affidabilità della validazione è funzione del grado d'approfondimento e di appropriatezza dell'istruttoria medico-legale in tutte le sue fasi.

Una siffatta procedura prevede:

- la formulazione iniziale di diagnosi clinica aderente alle forme di cui al punto a);
- il riscontro inequivoco di elementi di rischio occupazionale connotato da un'efficienza lesiva rispondente ai punti c) e d);
- la positiva verifica di congruenza temporale tra crono-esposizione e insorgenza della malattia, congrua con quanto riportato al punto e).

Il fototipo I e II o l'elevato numero di nevi, infatti, possono non essere riscontrati per ogni evento denunciato né in ogni occasione di riconoscimento. Essi rappresentano un elemento d'incremento del rischio

di melanoma di origine professionale in presenza, però, dei *criteri maggiori*. Infatti, le caratteristiche biologiche intrinseche del soggetto assumono solo valore di conforto e rafforzamento della ipotesi di neoplasia da lavoro; la loro assenza – al contrario - non esclude la positiva correlazione tra esposizione lavorativa e melanoma.

Bibliografia

Articoli scientifici

- Arnold M, Singh D, Laversanne M, et al. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatol.* 2022;158(5):495–503.
- Briganti S, Caron-Schreinemachers AL, Picardo M, Westerhof W. (2012). Anti-oxidant defence mechanism in vitiliginous skin increases with skin type. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 26, 1212– 1219.
- Cohen BE, Geronemus RG, McDaniel DH, Brauer JA. The Role of Elastic Fibers in Scar Formation and Treatment. *Dermatol Surg.* 2017 Jan;43 Suppl 1:S19-S24.
- Damsky WE, Theodosakis N, Bosenberg M. Melanoma metastasis: new concepts and evolving paradigms. *Oncogene.* 2014 May 8;33(19):2413-22.
- Duarte AF, Sousa-Pinto B, Azevedo LF, Barros AM, Puig S, Malveyh J, Haneke E, Correia O. Clinical ABCDE rule for early melanoma detection. *Eur J Dermatol.* 2021 Dec 1;31(6):771-778.
- Fitzpatrick TB. The Validity and Practicality of Sun-Reactive Skin Types I Through VI. *Arch Dermatol.* 1988;124(6):869–871.
- Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018 Aug;18(8):775-784.
- Kieć-Swierczyńska M, Krecisz B. Choroby skóry wywołane nadwrażliwością na światło [Photosensitivity induced skin diseases]. *Med Pr.* 2001;52(5):383-7. Polish.
- Gambichler T, Laperre J, Hoffmann K. The European standard for sun-protective clothing: EN 13758. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006 Feb;20(2):125-30.
- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer.* 2005 Jan;41(1):45-60.
- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Abeni D, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: I. Common and atypical naevi. *Eur J Cancer.* 2005 Jan;41(1):28-44.
- Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Zanetti R, Masini C, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III.

- Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur J Cancer*. 2005 Sep;41(14):2040-59.
- Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, Lazar AJ, Faries MB, Kirkwood JM, McArthur GA, Haydu LE, Eggermont AMM, Flaherty KT, Balch CM, Thompson JF; for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017 Nov;67(6):472-492.
 - 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 Nov;33(11):2068-2074.
 - Gofrit ON, Gofrit B, Roditi Y, Popovtzer A, Frank S, Sosna J, Goldberg SN. Patterns of metastases progression- The linear parallel ratio. *PLoS One*. 2022 Sep 21;17(9):e0274942.
 - Goggins WB, Tsao H. A population-based analysis of risk factors for a second primary cutaneous melanoma among melanoma survivors. *Cancer*. 2003 Feb 1;97(3):639-43.
 - Greaves, M. (2014). Was skin cancer a selective force for black pigmentation in early hominin evolution? *Proc. Biol. Sci*. 281, 20132955.
 - Hemminki K, Zhang H, Czene K. Familial and attributable risks in cutaneous melanoma: effects of proband and age. *J Invest Dermatol*. 2003 Feb;120(2):217-23.
 - International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer*. 2007 Mar 1;120(5):1116-22.
 - International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. ICNIRP statement--Protection of workers against ultraviolet radiation. *Health Phys*. 2010 Jul;99(1):66-87.
 - Maresca V, Flori E, Picardo M. Skin phototype: a new perspective. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2015 Jul;28(4):378-89.
 - Marrett LD, King WD, Walter SD, et al. Use of host factors to identify people at high risk for cutaneous malignant melanoma [published erratum appears in *Can Med Assoc J* 1992 Dec 15;147(12):1764]. *CMAJ* 1992, 47, 445-453.

- Mazzuckelli LF, Schulte PA. Notification of workers about an excess of malignant melanoma: a case study. *Am J Ind Med.* 1993 Jan;23(1):85-91.
- Mirabelli D, Kauppinen T. Occupational exposures to carcinogens in Italy: an update of CAREX database. *Int J Occup Environ Health* 2005; 11: 53-63
- Modenese A, Korpinen L, Gobba F. Solar Radiation Exposure and Outdoor Work: An Underestimated Occupational Risk. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Sep 20;15(10):2063.
- Modenese A., Lonely T., Ruggieri F.P., Tornese L., Gobba F. Sun protection habits and behaviors of a group of outdoor workers and students from the agricultural and construction sectors in north-Italy. *Med. Lav.* 2020;111:116-125.
- Modenese A, Ruggieri FP, Bisegna F, Borra M, Burattini C, Della Vecchia E, Grandi C, Grasso A, Gugliermetti L, Manini M, Militello A, Gobba F. 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):3001.
- Oakley AM, Badri T, Harris BW. Photosensitivity. 2021 Aug 11. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
- Paulo MS, Adam B, Akagwu C, Akparibo I, Al-Rifai RH, Bazrafshan S, Gobba F, Green AC, Ivanov I, Kezic S, Leppink N, Loney T, Modenese A, Pega F, Peters CE, Prüss-Üstün AM, Tenkate T, Ujita Y, Wittlich M, John SM. 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.
- Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo.* 2014 Nov-Dec;28(6):1005-11.
- Rossi P, Mele A, Ipotesi di ampliamento della tutela etica e sostenibile per i malati professionali: la presa in carico del paziente neoplastico, in *Rivista degli infortuni e delle malattie professionali*, 2019; 3: 401.
- Rossi P, Mele A, La valutazione del danno biologico nelle neoplasie "solide" nei diversi ambiti di invalidità, in *Rivista Italiana di Medicina legale*, 2010; 32 (4/5): 663.
- Ruder AM, Hein MJ, Nilsen N, Waters MA, Laber P, Davis-King K, Prince MM, Whelan E. Mortality among workers exposed to polychlorinated

- biphenyls (PCBs) in an electrical capacitor manufacturing plant in Indiana: an update. *Environ Health Perspect.* 2006 Jan;114(1):18-23.
- Rushton L, J Hutchings S. The burden of occupationally-related cutaneous malignant melanoma in Britain due to solar radiation. *Br J Cancer.* 2017;116(4):536-539.
 - Sanlorenzo M, Wehner MR, Linos E, et al. The Risk of Melanoma in Airline Pilots and Cabin Crew: A Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2015;151(1):51-58. doi:10.1001/jamadermatol.2014.1077
 - Stern RS; PUVA Follow up Study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol.* 2001 May;44(5):755-61.
 - Taylor S, Diffey B. Simple dosage guide for suncreams will help users. *BMJ.* 2002 Jun 22;324(7352):1526.
 - Trakatelli M, Barkitzi K, Apap C, Majewski S, De Vries E; EPIDERM group. Skin cancer risk in outdoor workers: a European multicenter case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 Apr;30 Suppl 3:5-11.
 - Vujic I, Gandini S, Stanganelli I, Fierro MT, Rappersberger K, Sibia M, Tosti G, Ferrucci PF, Caini S, De Felici MB, Pagliarello C, Quaglino P, Sanlorenzo M; IMI, the Italian Melanoma Intergroup. A meta-analysis of melanoma risk in industrial workers. *Melanoma Res.* 2020 Jun;30(3):286-296.
 - Ward WH, Farma JM. *Cutaneous melanoma - Etiology and Therapy*, Codon Publications, November 2017.
 - Whiteman DC, Watt P, Purdie DM, Hughes MC, Hayward NK, Green AC. Melanocytic nevi, solar keratoses, and divergent pathways to cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Jun 4;95(11):806-12.

Libri

- American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). 2014 TLVs and BEIs. ACGIH, Cincinnati, OH, 2014. ISBN: 978-1- 607260-72-1.
- Bernengo MG, Peris K, De Giorgi V, Aricò M, Argenziano G, Borgognoni, Bottoni U, Calvieri S, Catricalà C, Chimenti S, Fargnoli MC, Pimpinelli N, Quaglino P. *Melanoma cutaneo, Linee guida e raccomandazioni SIDeMaST* Pacini editore S.pA. Pisa 2011. ISBN 978-88-6315-231-9
- Carr S, Smith C, Wernberg J, *Epidemiology and Risk Factors of Melanoma*, Surgical Clinics of North America, Volume 100, Issue 1, 2020, Pages 1-12, ISSN 0039-6109, ISBN 9780323678940.

- Cimaglia G, Rossi P. Danno biologico - Le tabelle di legge. Seconda edizione. Giuffrè editore S.p.A. Milano - 2006. ISBN:8814120730
- Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R. WHO Classification of Skin Tumours - WHO Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 11. Published 30 september 2018. ISBN-13: 978-92-832-2440-2.
- Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. Arch Pathol Lab Med. 2020 Apr;144(4):500-522. doi: 10.5858/arpa.2019-0561-RA. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32057276.
- Fucci P, Rossi P. La medicina legale degli infortuni e delle malattie professionali. Ristampa con appendice di aggiornamento. Commento al D.lgs. 23-2-2000, n.38 e alle nuove tabelle introdotte dal D.M. 12-7-2000. Giuffrè Editore, S.p.A. Milano - 1999. ISBN 9788814076749
- IARC Monographs Working Group. Radiation. Volume 100 D. A review of human carcinogens. Lyon, France -2012. ISBN 978 92 832 1321 5
- IARC Monographs Working Group. Chemical agents and related occupations. Volume 100 F. A review of human carcinogens. Lyon, France - 2012. ISBN 978 92 832 1323 9
- IARC. Occupational Exposures in Petroleum Refining; Crude Oil and Major Petroleum Fuels. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 45. Lyon, France - 1989. ISBN 978-92-832-1245-4
- Rossi P, Comacchio A, Mele A, La gestione del rischio sanitario medico-legale. Dalla clinical governance ai processi medico legali, Giuffrè, Milano, 2014.
- Vecchia P, Hietanen M, Stuck BE, van Deventer E, Niu S. Protecting Workers from Ultraviolet Radiation. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. 14/2007. ISBN 978-3-934994-07-2.
- Worksafe New Zeland. Protecting workers from solar UV radiation. HSWA- Health and Safety at Work Act. January 2018. ISBN 978-1-98-852756-7 (online).
- World Health Organization, World Meteorological Organization, United Nations Environment Programme and the International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. Global Solar UV Index: A practical guide. WHO Geneva 2002. ISBN 924 1590076.

Sitografia

- http://portaleagentifisici.usl7.toscana.it/fo_ro_naturali_index.php?lg=IT
- <http://www.soda-pro.com/web-services>
- https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm
- <http://www.eurocare.it/Database/tabid/77/Default.aspx>

Fonti normative

- Decreto Legislativo 22 aprile 2008, n. 81. Attuazione dell'articolo 1 della legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro. (GU Serie Generale n.101 del 30-04-2008 - Suppl. Ordinario n. 108)
- Decreto del Presidente della Repubblica del 30 giugno 1965, n. 1124. Testo unico delle disposizioni per l'assicurazione obbligatoria contro gli infortuni sul lavoro e le malattie professionali. (GU n.257 del 13-10-1965 - Suppl. Ordinario)
- Decreto Legislativo 23 febbraio 2000, n. 38. Ripubblicazione del testo del decreto legislativo 23 febbraio 2000, n. 38, recante: "Disposizioni in materia di assicurazione contro gli infortuni sul lavoro e le malattie professionali, a norma dell'articolo 55, comma 1, della legge 17 maggio 1999, n. 144", corredato delle relative note. (Decreto legislativo pubblicato nella Gazzetta Ufficiale - serie generale - n. 50 del 10 marzo 2000). (GU Serie Generale n.66 del 20-03-2000 - Suppl. Ordinario n. 47)
- Decreto ministeriale 12 luglio 2000. Approvazione di "Tabella delle menomazioni"; "Tabella indennizzo danno biologico"; "Tabella dei coefficienti", relative al danno biologico ai fini della tutela dell'assicurazione contro gli infortuni sul lavoro e le malattie professionali. (GU Serie Generale n.172 del 25-07-2000 - Suppl. Ordinario n. 119)
- Sentenze Corte di Cassazione n. 9057 del 2004, n. 10097 del 2015, n. 13814 del 2017, n. 26041 del 2018
- Raccomandazione della commissione delle comunità europee n. 2006/647/CE del 22 settembre 2006 sull'efficacia dei prodotti per la protezione solare e sulle relative indicazioni. Pubblicata in gazzetta ufficiale dell'Unione Europea n. L 265/39-43 del 26.9.2006.

Rapporti tecnici

- Aiom, Linee guida Melanoma, edizione settembre 2021
- Aiom. I numeri del cancro in Italia 2020
- Aiom. I numeri del cancro in Italia 2015
- Aiom. I numeri del cancro in Italia 2021
- BC Legal Bringing Clarity. Ultraviolet Radiation: The Risk to Outdoors Workers – Part 1. BC Disease News – A weekly disease update. 8 July 2016. Edition 148.
- Circolare Inail n. 23 del 12 maggio 1988
- Coordinamento Tecnico per la salute e sicurezza nei luoghi di lavoro delle Regioni e Province autonome, Inail, ISS. Decreto Legislativo 81/2008 Titolo VIII, Capo I, II, III, IV e V sulla prevenzione e protezione dai rischi dovuti all'esposizione ad agenti fisici nei luoghi di lavoro – Indicazioni operative. Documento n. 1/2009. Revisione 03: approvata il 13/02/2014 con aggiornamenti legislativi e normativi al 2013.
- Direzione centrale prestazioni, Sovrintendenza medica generale, avvocatura generale, Criteri da seguire per l'accertamento della origine professionale delle malattie denunciate, Istruzione operativa del 16 febbraio 2006, Inail Prot.n.7876/bis
- Maurichi A, Gallino G, Mattavelli I, Barbieri C, Di Guardo L, Cimminiello C, Valeri B, Maccauro M, Protocollo diagnostico-terapeutico - melanoma cutaneo, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, 31.01.2019
- Petrini N, Palmi S, Papale A. La radiazione solare ultravioletta: un rischio per i lavoratori all'aperto - Guida per datori di lavoro e lavoratori. ISPESL, AIDA, CNR. 2004.
- The Global Cancer Observatory. Melanoma of skin, December 2020 <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/16-Melanoma-of-skin-fact-sheet.pdf>
- The Global Cancer Observatory. Europe- Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site, March 2021 <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/908-europe-fact-sheets.pdf>

INAIL - Direzione centrale pianificazione e comunicazione

Piazzale Giulio Pastore, 6 - 00144 Roma
dcpianificazione-comunicazione@inail.it

www.inail.it

ISBN 978-88-7484-825-6