



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA” BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ GENERALĂ

TEZĂ DE DOCTORAT



REZUMAT

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:
PROF. UNIV. DR. ȚIPLICA GEORGE-SORIN

STUDENT-DOCTORAND:
DR. BUTACU ALEXANDRA-IRINA

2020

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ GENERALĂ**

***Evaluarea rolului expunerii profesionale la
radiații UV în apariția tumorilor maligne și premaligne non-
melanocitare***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. ȚIPLICA GEORGE-SORIN**

**Student-doctorand:
DR. BUTACU ALEXANDRA-IRINA**

2020

Cuprins

Introducere.....	9
I. Partea generală	15
1. Radiațiile UV și efecte la nivel tegumentar	15
1.1. Radiațiile UV: noțiuni generale și implicații.....	15
1.2. Mecanismele de carcinogeneză ale radiațiilor UV	19
1.2.1. Mecanisme moleculare și gene implicate	19
1.2.2. Tumorigeneză	21
1.2.3. Alți factori implicați în carcinogeneza UV-indusă.....	23
1.2.4. Mecanisme și structuri implicate în fotoprotecție	25
1.2.5. Metode de fotoprotecție.....	27
1.3. Alte efecte cutanate ale radiațiilor UV	29
2. Tumori cutanate non-melanocitare: noțiuni de actualitate.....	31
2.1. Introducere	31
2.2. Keratoza actinică.....	32
2.2.1. Noțiuni generale	32
2.2.2. Epidemiologia KA.....	32
2.2.3. Etiopatogeneza KA.....	33
2.2.4. Prezentare clinică a KA	34
2.2.5. Examinarea histopatologică a KA	35
2.2.6. Tratamentul KA.....	36
2.2.7. Evoluția și prognosticul KA	37
2.3. Carcinomul spinocelular	37
2.3.1. Noțiuni generale	37
2.3.2. Epidemiologia CSC	38
2.3.3. Etiopatogeneza CSC	38
2.3.4. Prezentarea clinică a CSC.....	39
2.3.5. Examinarea paraclinică a CSC	42
2.3.6. Tratamentul CSC	44
2.3.7. Evoluția și prognosticul CSC	45
2.4. Carcinomul bazocelular.....	46
2.4.1. Noțiuni generale	46
2.4.2. Epidemiologia CBC.....	46
2.4.3. Etiopatogeneza CBC.....	46
2.4.4. Prezentarea clinică a CBC	47
2.4.5. Examenului histopatologic al CBC	50
2.4.6. Tratamentul CBC.....	51
2.4.7. Evoluția și prognosticul CBC	52
3. Expunerea profesională la radiații UV și apariția tumorilor cutanate non-melanocitare.....	54
3.1. Tumori cutanate non-melanocitare ca boală profesional indusă la nivel European: raportare și implicații economice	54
3.2. Studii de dozimetrie a radiațiilor UV și expunerea profesională	56

3.3. Interes actual asupra tumorilor cutanate non-melanocitare induse profesional și nivel actual al cunoașterii	58
II. Contribuții personale.....	62
4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale	62
5. Metodologia generală a cercetării	63
6. Contribuții privind identificarea dozelor de expunere profesională la radiații UV	65
6.1. Introducere	65
6.2. Material și metodă.....	66
6.3. Rezultate.....	71
6.4. Discuții	82
6.5. Concluzii	88
7. Contribuții privind identificarea nivelului de informare al muncitorilor în aer liber referitor la riscurile expunerii profesionale la radiații UV	90
7.1. Introducere	90
7.2. Material și metodă.....	91
7.3. Rezultate.....	93
7.4. Discuții	103
7.5. Concluzii	109
8. Caracteristici ale tumorilor cutanate non-melanocitare în cazul subiecților expuși profesional	110
8.1. Criterii de agresivitate ale tumorilor cutanate non-melanocitare: comparație între muncitori în aer liber și cei ne-expuși profesional la radiații UV	110
8.1.1. Introducere.....	110
8.1.2. Material și metodă	112
8.1.3. Rezultate	114
8.1.4. Discuții	120
8.1.5. Concluzii.....	123
8.2. Caracterizarea tumorilor cutanate non-melanocitare în funcție de doza de expunere profesională cumulativă la radiații UV pentru muncitorii în aer liber.....	124
8.2.1. Introducere.....	124
8.2.2. Material și metodă	126
8.2.3. Rezultate	128
8.2.4. Discuții	133
8.2.5. Concluzii.....	136
9. Contribuții privind elaborarea unui set de măsuri eficiente de fotoprotecție.....	137
9.1. Introducere	137
9.2. Material și metodă.....	138
9.3. Rezultate.....	139
9.4. Discuții	144
9.5. Concluzii	146
III. Concluzii și contribuții personale	147
Bibliografie	153
Anexe.....	171

Introducere

Expunerea profesională la radiații ultraviolete (UV) reprezintă un element esențial în etiopatogeneza tumorilor cutanate non-melanocitare. Organizația Mondială a Sănătății (OMS), prin intermediul Agenției Internaționale de Cercetare în Domeniul Cancerului (International Agency for Research on Cancer - IARC) a ridicat problema radiației solare UV ca posibil factor carcinogen încă din anul 1992, iar din anul 2012 a introdus radiația UV solară pe lista agenților carcinogeni de grup I (carcinogeni pentru oameni). Expunerea la radiația UV solară reprezintă un factor de risc major în apariția carcinoamelor cutanate pentru profesiile ce își desfășoară activitatea în aer liber. Cu toate acestea, România, precum și numeroase alte țări europene, nu include tumorile cutanate non-melanocitare post-expunere profesională la radiații UV naturale pe lista bolilor profesionale. Astfel, este considerată o patologie de extremă importanță, cu o incidență în creștere, fiind implicate atât modificările climatice actuale, cât și expunerea prelungită în cadrul unui program de lucru solicitant, amplificată de lipsa unor metode corecte și eficiente de fotoprotecție în cadrul muncitorilor în aer liber.

În România, lipsa raportării tumorilor cutanate non-melanocitare post-expunere profesională la radiații UV naturale în cadrul bolilor profesionale, precum și lipsa raportării în cadrul unor Registre Naționale de Cancer, determină absența unor date corecte privind incidența acestei patologii, precum și absența unei aprecieri corecte a impactului său, în ceea ce privește agresivitatea locală, morbiditatea, mortalitatea sau costurile legate de tratament și monitorizare.

Scopul tezei este evaluarea rolului expunerii profesionale la radiații UV în apariția tumorilor cutanate maligne și premaligne non-melanocitare în România.

Teza cuprinde atât noțiuni de actualitate ale cercetărilor internaționale în cadrul acestui subiect, cât și contribuții personale precum identificarea dozelor de expunere la radiații solare UV pentru muncitori în aer liber din România, corelarea acestora cu măsurători ale altor regiuni geografice, atât din România, cât și din alte țări europene, corelarea măsurătorilor obținute cu date meteorologice, precum indexul UV, identificarea dozelor cumulative pentru subiecții incluși în studiu, identificarea nivelului de cunoaștere al muncitorilor în aer liber din România cu privire la riscurile expunerii profesionale la RUV, dar și caracterizarea de tumori cutanate non-melanocitare identificate la persoane cu expunerea profesională la radiații ultraviolete alături de evidențierea unor metode eficiente și corecte de fotoprotecție în cazul profesiilor aflate la risc.

I. Partea generală

1. Radiațiile UV și efecte la nivel tegumentar

Radiațiile solare UV reprezintă un factor ubiquitar, de interacțiune constantă a organismului uman cu mediul înconjurător, cu multiple efecte la nivelul acestuia, precum biosinteza vitaminei D sau reglarea ritmului circadian sau precum efectul carcinogen și mutagen, considerat cel mai important factor implicat în apariția tumorilor cutanate non-melanocitare, reprezentând o problemă de actualitate și de interes la nivel mondial [1]. Radiațiile UV sunt considerate un factor carcinogenic „complet”, întrucât au capacitatea atât de a iniția procesul tumoral, prin mutații specifice la nivelul ADN-ului uman, cât și de a susține și amplifica tumorigeneza [2]. Suplimentar, radiațiile UV sunt implicate în numeroase procese biologice, precum modularea răspunsului imun, reprezentând factor declanșator pentru patologii cu mecanism autoimun, inițierea proceselor inflamatorii, îmbătrânirea cutanată sau dermatohelioza, prin afectarea țesutului conjunctiv dermic, precum și rol benefic, prin implicarea în biosinteza vitaminei D cu rol la nivelul metabolismului fosfo-calcic sau rol în reglarea ritmului circadian [3]. Radiația solară este compusă dintr-un spectru continuu de radiații electromagnetice cu trei categorii principale: UV, vizibile și infraroșii. Radiația UV cuprinde trei grupe clasificate în funcție de lungimea de undă în UV-C, încadrată între 100-290 nm, UV-B între 290-320 nm și UV-A ce asociază 320-400 nm [4]. Radiația solară ce ajunge la nivelul mării este compusă în proporție de 95% din UV-A și doar 5% UV-B, în timp ce majoritatea radiațiilor de tip UV-C nu ajung la nivelul solului, fiind filtrate de ozonul atmosferic [5]. Radiația de tip UV-B este principalul factor implicat în etiopatogeneza carcinoamelor cutanate [1], deși se regăsește în cantitate mai mică la nivelul radiației solare comparativ cu radiația de tip UV-A, întrucât este absorbită în cantitate crescută la nivelul ADN-ului, determinând alterarea acestuia prin apariția de foto-produși dimerici ce se interpun la nivelul bazele pirimidinice [6], în timp ce radiația de tip UV-A are principalul rol în îmbătrânirea tegumentului [7]. Mutațiile caracteristice radiațiilor UV sunt de tip $C \rightarrow T$ sau $CC \rightarrow TT$ [24], fiind implicate în carcinogeneza gena supresoare tumorală p53 [6], proto-oncogenă ras și gena supresoare tumorală Ha-ras [8].

2. Tumorile cutanate non-melanocitare: noțiuni de actualitate

Tumorile cutanate non-melanocitare, denumite în prezent și carcinoame de origine keratinocitară, reprezintă cele mai frecvente neoplazii ale omului [9] și includ tumori epiteliale premaligne, precum keratozele actinice (KA) și tumori epiteliale maligne, precum carcinomul spinocelular (CSC) și carcinomul bazocelular (CBC) [10]. KA reprezintă leziuni precanceroase cu originea în keratinocitele tegumentului și mucoaselor ce asociază risc de transformare în CSC invaziv, neoplazie dezvoltată de la nivelul stratului spinos, ce asociază rata rapidă de creștere și o capacitate crescută de invazie locală și sistemică, în timp ce CBC are originea în celulele bazale și afectează doar tegumentul cu o capacitate importantă de invazie și distrucție locală, în suprafață și în profunzime, dar care metastazează doar în mod excepțional [10].

Radiațiile UV reprezintă cel mai important factor incriminat în etiopatogeneza tumorilor cutanate non-melanocitare, cu implicații diferite în funcție de intensitatea și durata expunerii [1]. Studii recente sugerează faptul că expunerea cumulativă, de lungă durată, este corelată cu afectare cutanată cronică actinică, determinând apariția KA și CSC, în timp ce expunerea intermitentă, dar de intensitate crescută, mai ales în copilărie se corelează cu apariția de CBC și melanoame [11].

La nivel mondial, conform datelor furnizate de OMS, prin intermediul IARC, în anul 2018, dintr-un total de 18078957 cazuri noi de cancer, au fost raportate 1042056 cazuri noi de tumori cutanate non-melanocitare, dintre care 37085 la nivelul Europei Centrale și de Est [12]. Astfel, tumorile cutanate non-melanocitare asociază o incidență de 5,9 la 100000 locuitori și determină o mortalitate de 0.9 la 100000 locuitori în cazul Europei Centrale și de Est [12]. În România, în anul 2018, conform datelor publicate de Institutul Național de Sănătate Publică (INSP), au fost raportate 83461 cazuri noi de cancer, cu o incidență de 222,4 la 100000 locuitori și 50902 decese determinate de neoplazii [13]. Lipsa unor Registre Naționale care să includă tumorile cutanate non-melanocitare pe lista neoplaziilor raportabile determină lipsa unei raportări corecte a acestei patologii, astfel încât date privind numărul de noi cazuri de tumori cutanate non-melanocitare nu sunt disponibile la nivel național.

Datele epidemiologice existente, alături de consecințele posibile asociate complicațiilor tumorilor cutanate non-melanocitare dezvoltate post-expunere profesională la radiații UV, sugerează o necesitate majoră de studiere și analizare suplimentară a acestor patologii.

3. Expunerea profesională la radiații UV și apariția tumorilor cutanate non-melanocitare

Rolul radiației solare UV în apariția tumorilor cutanate non-melanocitare este binecunoscut, fiind introdusă pe lista agenților carcinogeni de grup I (agenți carcinogeni pentru oameni) de către OMS încă din anul 2012 [14], însă un număr redus de țări europene a introdus deja în practică recomandările OMS, declarând această patologie ca fiind o boală profesional indusă, România nefăcând parte din această categorie. Mai mult decât atât, chiar și în cazul țărilor ce recunosc apariția tumorilor cutanate non-melanocitare ca fiind o boală profesională, măsurile de raportare, prevenție, management și compensare sunt încă deficitare [15].

În Uniunea Europeană, peste 14,5 milioane de muncitori sunt expuși radiației solare pentru mai mult de 75% din timpul petrecut la locul de muncă [16]. Profesii la risc ce își desfășoară activitatea în aer liber includ muncitori din domeniul construcțiilor, drumari, pescari, lucrători în agricultură etc. Riscul de dezvoltare al tumorilor cutanate non-melanocitare este crescut în cazul muncitorilor în aer liber comparativ cu populația generală [17]. Studii de actualitate, din anul 2018, au demonstrat prezența unui risc de a dezvolta CSC sau CBC de cel puțin două ori mai mare pentru persoanele cu expunere cumulativă crescută la radiații UV, precum muncitorii în aer liber, comparativ cu populația ce prezintă doar expunere recreațională [18,19].

Cancerul cutanat indus profesional se caracterizează prin perioade lungi de inducție (ani, decade) și prin afectare cutanată cronică actinică. Primele manifestări cutanate pot apărea după încetarea activității profesionale, în urma unei expuneri cumulative de lungă durată la radiații UV [20], fiind o problemă de mare importanță în populația actuală cu o speranță de viață în creștere. În plus, pacienții pot dezvolta multiple leziuni cutanate premaligne sau chiar multiple carcinoame cutanate. De asemenea, riscul de recurență în cazul CBC sau riscul de metastazare în cazul CSC reprezintă factori de importanță majoră.

Astfel, o proporție semnificativă din bugetul național al fiecărei țări este destinată tratamentelor costisitoare, complexe și adesea repetitive, precum și îngrijirilor postoperatorii. Aceste costuri pot fi semnificativ reduse prin implementare unor strategii de sănătate publică destinate prevenției tumorilor cutanate profesional induse [21].

Studii epidemiologice de actualitate și datele existente sugerează o legătură clară între expunerea profesională la radiații UV și apariția tumorilor cutanate non-melanocitare [22].

II. Contribuții personale

4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Expunerea la radiația UV solară reprezintă un factor de risc major în apariția carcinoamelor cutanate pentru profesiile ce își desfășoară activitatea în aer liber. Cu toate acestea, România, precum și numeroase alte țări europene, nu include tumorile cutanate non-melanocitare post-expunere profesională la radiații UV naturale pe lista bolilor profesionale.

Principala modalitate de a preveni apariția tumorilor cutanate non-melanocitare dezvoltate post-expunere profesională la radiații UV este recunoașterea acestei afecțiuni ca fiind o patologie profesional indusă. Astfel, metode eficiente de prevenție primară vor putea fi implementate, prin instruirea muncitorilor în aer liber cu privire la metodele corecte de fotoprotecție și prin asigurarea unor metode eficiente de protecție solară de către angajator. Suplimentar, monitorizarea prin controalele dermatologice regulate asigurate la locul de muncă va permite diagnosticul și tratamentul precoce al acestei patologii. Raportarea cancerelor cutanate profesional induse și includerea acestora în cadrul Registrelor naționale de cancer ar putea aduce beneficii cercetărilor viitoare, prin dezvoltarea unor baze de date complete, ce ar oferi posibilitatea unei caracterizări și stratificări a tumorilor cutanate non-melanocitare în funcție de risc, cu oferirea unui ghid de diagnostic și tratament adecvat. Suplimentar, organizarea unui sistem de compensație ar putea aduce beneficii prin diagnosticarea precoce.

Scopul tezei este evaluarea rolului expunerii profesionale la radiații UV în apariția tumorilor cutanate maligne și premaligne non-melanocitare în România.

Obiectivele tezei sunt:

1. Măsurarea dozelor de expunere profesională la radiații UV pentru diferite profesii ce își desfășoară activitatea profesională în aer liber (agricultori, drumari, constructori).
2. Stabilirea dozei cumulative de expunere la radiații solare UV.
3. Stabilirea nivelului de informare al subiecților cu privire la riscurile de expunere profesională la radiații UV.
4. Identificarea și caracterizarea tumorilor cutanate maligne și premaligne non-melanocitare în cazul subiecților expuși profesional.
5. Elaborarea unui set de măsuri eficiente de fotoprotecție profesională în România.

5. Metodologia generală a cercetării

Studiul doctoral include 5 studii diferite ce urmăresc atingerea principalelor obiective ale Tezei cu scopul evaluării rolului expunerii profesionale la radiații UV în apariția tumorilor cutanate maligne și premaligne non-melanocitare în România.

Obiectivul nr. 1 intitulat „Măsurarea dozelor de expunere profesională la radiații UV pentru diferite profesii ce își desfășoară activitatea profesională în aer liber (agricultori, drumari, constructori)” a permis dezvoltarea unui studiu observațional, prospectiv de dozimetrie solară UV, prin intermediul Proiectului "European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) nr. 18 „Joint scientific implementation and evaluation of the „Healthy Skin@Work Campaign" Sub-campaign Skin Cancer: Safe Work Under the Sun: Agreement to carry out dosimetry measurements in Romania”. Proiectul a fost realizat în colaborare cu Croația, Danemarca, Italia, Germania și a permis înregistrarea dozele de radiații UV în două regiuni din România: Videle, județul Teleorman și Târgu Mureș, județul Mureș, pentru 9 muncitori din domeniul construcțiilor și în cadrul țărilor partenere, prin intermediul dozimetrelor personale Gigahertz 2012-10 (Turkenfeld, Germania), timp de 7 luni, în perioada aprilie 2017 – octombrie 2017. Odată cu analiza statistică a datelor obținute a fost atins și Obiectivul nr. 2 „Stabilirea dozei cumulative de expunere la radiații solare UV”.

Cel de-al doilea studiu doctorat a urmărit „Stabilirea nivelului de informare al subiecților cu privire la riscurile de expunere profesională la radiații UV” din cadrul Obiectivului nr. 3 și a inclus un studiu de tip observațional, descriptiv, cu un mod de abordare transversal. Lotul a cuprins 32 de persoane, muncitori în domeniul construcțiilor și a fost desfășurat în cadrul Spitalului Clinic Colentina, Clinica Dermatologie II din cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, în perioada 18 mai – 13 iulie 2018, pe baza realizării și completării chestionarului intitulat “Expunerea profesională la radiații UV și riscul apariției tumorilor cutanate non-melanocitare”.

Obiectivul nr. 4 „Identificarea și caracterizarea tumorilor cutanate maligne și premaligne non-melanocitare în cazul subiecților expuși profesional” a fost efectuat prin realizarea unui studiu retrospectiv, analitic, comparativ, în perioada 2017-2019 în cadrul Secției Clinice Dermatologie II a Spitalului Clinic Colentina, București, ce a inclus subiecți ce s-au prezentat consecutiv cu tumori cutanate non-melanocitare apărute sporadic și dezvoltate post-expunere profesională la radiații solare UV ce au fost excizate chirurgical și au fost analizate prin

examinare histopatologică. Elementele de agresivitate clinică și histopatologică au fost analizate în cadrul celor două loturi (tumori sporadice și dezvoltate post-expunere profesională la radiații solare UV), conform clasificării în uz a National Comprehensive Cancer Network.

De asemenea, la atingerea Obiectivului nr. 4 a contribuit și un studiu retrospectiv, analitic, comparativ, realizat în cadrul Clinicii Dermatologie II Colentina, București, în perioada 2017-2019, incluzând muncitori în aer liber ce s-au prezentat consecutiv pentru consult și au fost diagnosticați cu o formă de tumoră cutanată non-melanocitară pentru care a fost realizată excizie chirurgicală cu examinare histopatologică a leziunii, studiu ce a urmărit obținerea de corelații între caracteristicile epidemiologice, clinice și histopatologice specifice carcinoamelor cutanate non-melanocitare ocupațional induse și doza estimativă cumulativă individuală a fiecărui subiect inclus în studiu.

Contribuțiile personale privind „elaborarea și implementarea unui set de măsuri eficiente de fotoprotecție” din cadrul Obiectivului nr. 5 a cuprins trei demersuri principale:

(a) realizarea de solicitări oficiale către Ministerul Sănătății în perioada 2017-2018 în calitate de Secretar – Dr. Alexandra-Irina Butacu și Președinte – Prof. dr. George-Sorin Țiplica, din cadrul Comisiei Consultative Dermato-venerologice a Ministerului Sănătății, de introducere a radiației solare UV pe lista noxelor profesionale pentru cancerul cutanat (CBC, CSC, melanom) din cadrul Anexei 22 „Tabelul bolilor profesionale cu declarare obligatorie” ce se regăsește în cadrul Hotărârii de Guvern nr. 1425/2006 pentru aprobarea Normelor metodologice de aplicare a prevederilor Legii securității și sănătății în muncă nr. 319/2006. Solicitățile au fost realizate cu acordul și în colaborare cu Comisia Consultativă de Medicina Muncii a Ministerului Sănătății și cu sprijinul Prof. dr. Swen Malte John, Președinte al proiectului European ISCH COST Action TD1206– Development and Implementation of European Standards on Prevention of Occupational Skin Diseases (StanDerm), fiind realizate ședințe cu reprezentanți ai Ministerului Sănătății la nivel de Secretar de Stat,

(b) inițierea și redactarea unei declarații privind fotoprotecția în cadrul grupului de lucru al World Medical Association (WMA) și trimiterea ei în vederea avizării,

(c) redactarea, realizarea și distribuirea unui broșuri special destinate muncitorilor în aer liber din Europa privind principale metode de fotoprotecție în cadrul proiectului European ISCH COST Action TD1206 (StanDerm).

6. Contribuții privind identificarea dozelor de expunere profesională la radiații UV

Primul studiu Doctoral a avut ca scop măsurarea dozelor de expunere profesională la radiații UV pentru diferite profesii ce își desfășoară activitatea în aer liber, precum agricultori, drumari sau constructori cu ajutorul dozimetrelor personale la nivel național și european.

Valorile identificate de expunere profesională la radiații UV pentru muncitorii în aer liber din România în cadrul proiectului COST StanDerm TD 1206 au variat între 1.79 SED pentru profesia de șofer tractor și 19 SED pentru muncitorii din agricultură (Figura 6.1. Doze de maximă intensitate solară identificate pentru muncitori din agricultură). Maximul de intensitate al radiației solare UV a fost înregistrat între orele 10:00 și 16:00 [23].

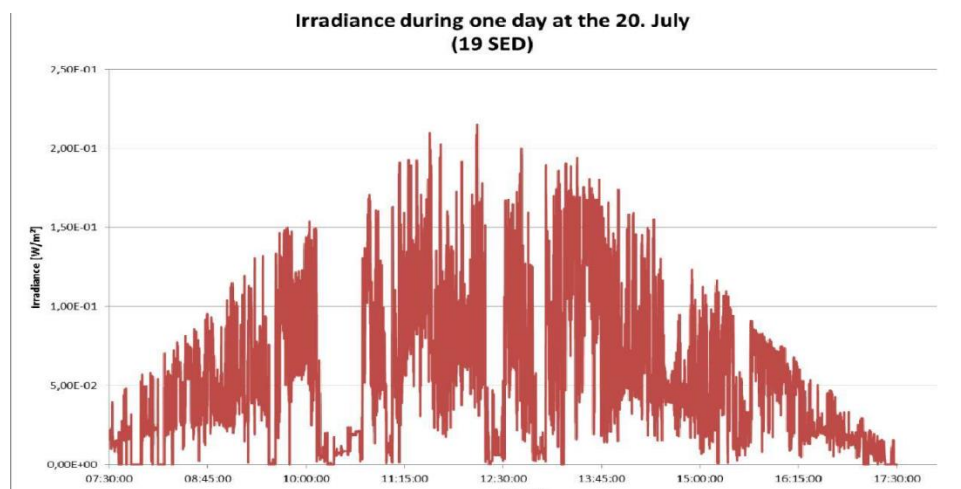


Figura 6.1. Doze de maximă intensitate solară identificate pentru muncitori din agricultură

Urmând modelul acestui prim studiu observațional, prin intermediul Proiectului "EADV nr. 18" au fost realizate studii suplimentare de dozimetrie UV, atât în România, cât și în țările partenere, rezultatele confirmând măsurătorile anterioare, prin identificarea unor doze alarmant de mari de expunere la radiații UV a muncitorilor în aer liber din România, comparativ cu expunerea anuală pentru populația generală în Germania (130 SED) [24]. Pentru România, măsurătorile realizate au demonstrat doze maxime de radiație UV de 13.24 SED per muncitor per zi (Figura 6.2 - Doze de maximă radiație UV - 13.24 SED per muncitor per zi în 2017), fiind identificate în luna iunie a anului 2017 pentru regiunea Videle, România.

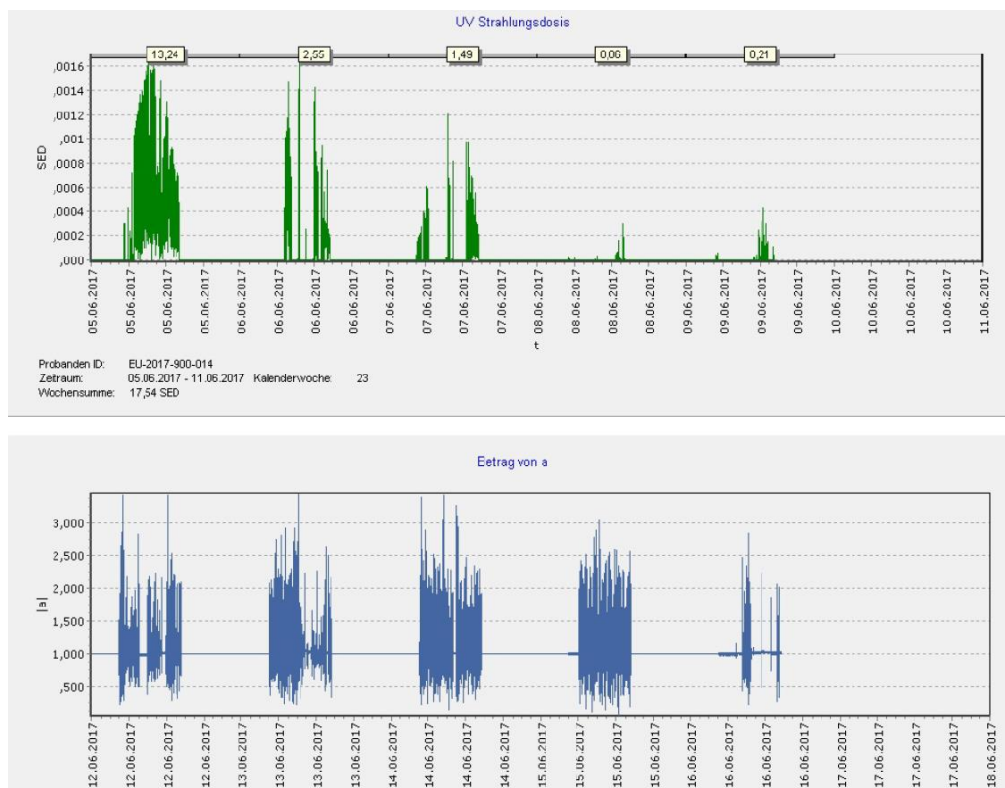


Figura 6.2 - Doze de maximă radiație UV - 13.24 SED per muncitor per zi în 2017

Dozele obținute pentru România, în ambele regiuni studiate se regăsesc în tabelul de mai jos (Tabelul VI.1. Măsurători ale radiației UV în România), pentru toți cei 9 subiecți înrolați în studiu și au fost prezentate alături de datele obținute în cadrul celor patru țări partenere în Jurnalul Academiei Europene de Dermatologie și Venerologie, februarie 2020 și detaliat în jurnalul internațional de prestigiu Environmental Research [25, 26].

Tabelul VI.1. Măsurători ale radiației UV în România [25]

Valori identificate de radiație UV - România (rezultate exprimate sub formă de J/m ²)							
	Aprilie	Mai	Iunie	Iulie	August	Septembrie	Octombrie
Nr. înreg	8	159	116	96	106	111	127
Doză UV	680,48	368,05	450,09	451,95	360,52	258,44	148,40
Dev. Std.	258,79	283,84	284,87	267,52	287,19	165,92	141,88
95% Int.	179,33	44,12	51,84	53,51	54,67	30,86	24,67
Er. std.	91,49	22,51	26,45	27,30	27,89	15,74	12,58

Italia							
Nr. înreg	0	20	27	6	-	3	0
Doză UV	-	640,83	451,08	342,38	-	572,46	-
Dev. Std.	-	426,29	271,44	273,92	-	204,56	-
Er. Std.	-	95,32	52,24	111,83	-	118,10	-
Croația							
Nr. înreg	0	0	39	48	49	34	31
Doză UV	-	-	398,60	466,21	358,77	195,58	165,53
Dev. Std.	-	-	308,52	367,06	333,02	217,36	147,94
Er. Std.	-	-	49,40	52,98	47,58	37,27	26,57
Danemarca							
Nr. înreg	8	36	23	2	24	11	9
Doză UV	207,97	393,38	473,70	715,76	285,93	203,96	41,76
Dev. Std.	105,65	256,53	293,15	129,26	203,04	102,80	37,49
Er. Std.	37,35	42,76	61,13	91,40	41,45	30,99	12,50
Germania							
Nr. înreg	97	126	150	177	97	135	119
Doză UV	338,87	400,22	380,66	398,74	334,79	216,76	88,15
Dev. Std.	231,10	241,20	320,14	371,95	261,55	164,65	88,93
Er. Std.	23,46	21,49	26,14	27,96	26,56	14,17	8,15

Dozele cumulative identificate au variat între 16498,47 J/m² și 45387,85 J/m² [26]. Suplimentar, s-a putut observa o corelație liniară a dozelor de UV și a indexului UV (Tabelul VI.2. Corelarea dozelor UV cu indexul UV local).

Tabelul VI.2. Corelarea dozelor UV cu indexul UV local [26]

Corelație tip Spearman	Târgu-Mureș	Videle
r	0,3981	0,6430
95% Int.	0,2078-0,5593	0,5241-0,7373
Valoare p (two-tailed)	<0,0001	<0,0001
Semnificație p<0,05	Da	Da
Numărul de perechi XY	95	127

7. Contribuții privind identificarea nivelului de informare al muncitorilor în aer liber referitor la riscurile expunerii profesionale la radiații UV

Studiul a avut ca scop evaluarea nivelului de educație, incluzând aspecte precum gradul de informare și comportamente legate de expunerea la soare în timpul activității profesionale, pentru muncitori din domeniul construcțiilor, cu accent asupra consecințelor expunerii profesionale la radiația solară UV, riscului apariției tumorilor cutanate non-melanocitare pre-maligne și maligne, precum și aplicării unor măsuri de fotoprotecție corecte și eficiente. Rezultatele au fost comunicate în cadrul unei prezentări orale în cadrul celui de „Al 12-lea Congres Anual al Asociației Medicale Române”, 2018, București. Studiul a inclus doar persoane de sex masculin (N=32). Majoritatea subiecților au fost încadrați în grupa de vârstă 26-35 ani (43,8%), iar 65,6% dintre subiecți proveneau din mediul rural. În ceea ce privește nivelul educațional, 31,3% dintre subiecți ce au absolvit liceul, fiind urmați de cei care au absolvit gimnaziul (28,1%). Distribuția subiecților în funcție de cunoașterea legăturii dintre expunerea prelungită la radiația solară UV și posibilitatea apariției cancerului cutanat a pus în evidență faptul că până la 31,3% dintre aceștia nu cunosc sau nu sunt siguri de această posibilă asociere. În ceea ce privește distribuția afecțiunilor cunoscute de către subiecți ce asociază apariție în urma expunerii prelungite la soare, răspunsurile au inclus nevii în proporție de 71,9%, cancerul de piele (68,8%), melanomul (34,4%), infecții cutanate (12,5%) și psoriazisul (9,4%). Majoritatea respondenților (68,8%) nu utilizează nicio metodă de protecție solară la locul de muncă, doar 28,1 % cunosc termenul de „SPF”, iar 62,5% nu cunosc semnificația termenului de „index UV”. 62,5% dintre respondenți se vor adresa medicului specialist dermatolog în cazul modificării unei leziuni deja existente la nivelul pielii, în timp ce 50% dintre aceștia se vor adresa în cazul apariției unei leziuni noi și doar 12,5% efectuează consulturi dermatologice regulate. Majoritatea respondenților consideră în proporții egale (53,1%) faptul că un echipament, pentru o putea oferi protecție solară, trebuie să fie alcătuit din haine ușoare, largi, cu mâneci lungi și din guler pentru acoperirea gâtului. 75% dintre respondenți susțin faptul că cremele de fotoprotecție solară se aplică în momentul expunerii la soare, 25% dintre aceștia consideră aplicarea cremelor de fotoprotecție o singură dată pe zi ca fiind o metodă eficientă, în timp ce doar 9,4% dintre respondenți consideră aplicarea cremelor de fotoprotecție utilă și în cazul zilelor înnorate. Principalul semn de alarmă a fost considerat ca fiind durerea.

8. Caracteristici ale tumorilor cutanate non-melanocitare în cazul subiecților expuși profesional

Primul studiu al capitolului 8 are ca scop identificarea unei posibile frecvențe crescute de apariție a criteriilor clinice și histopatologice de agresivitate în cadrul tumorilor cutanate non-melanocitare apărute la subiecți expuși profesional spre deosebire de tumorile cutanate apărute sporadic și urmărește atingerea Obiectivului nr. 4. Studiul a debutat prin realizarea unei colaborări cu Universitatea din Modena și Reggio Emilia, Italia, în anul 2017, sub forma unei „Short Term Scientific Mission”, în cadrul proiectului European ISCH COST Action TD1206, ce a permis aprofundarea cunoștințelor privind evaluarea tumorilor cutanate non-melanocitare și a dus la dezvoltarea ulterioară a studiului menționat anterior. Rezultatele obținute au fost trimise spre publicare în revista Maedica, nr. 2/2020. Studiul a inclus 51 de persoane ce s-au prezentat consecutiv pentru consult în cadrul Clinicii Dermatologie II Colentina și au primit diagnosticul de CBC sau CSC pentru care s-a efectuat excizie chirurgicală a leziunii. Au fost incluși 25 de subiecți (S), muncitori în aer liber și 26 de cazuri-control (C), persoane fără expunere profesională la radiații solare UV. Rezultatele sunt detaliate în Tabelul VIII.1. Comparatie între criteriile de agresivitate ale celor două grupuri studiate.

Tabelul VIII.1. Comparatie între criteriile de agresivitate ale celor două grupuri studiate

Criteriu de agresivitate		N	%	OR	95% Int	χ^2 (1, N=51)
Subtip clinic cu localizare și dimensiune de agresivitate crescută	S	20	80	4,66	1,34-16,23	6,246 (p=0,013)
	C	12	46,2			
Margini imprecis delimitate clinic	S	22	88	24,44	5,38-110,92	21,697 (p<0,001)
	C	6	23,1			
Subtip histopatologic cu agresivitate crescută	S	14	56	15,27	2,94-79,08	13,814 (p<0,001)
	C	2	7,7			
Prezența ulceratiei la examenul histopatologic	S	17	68	1,32	0,41-4,20	0,233 (p=0,425)
	C	16	61,5			
Prezența reacției desmoplazice	S	18	72	8,57	2,42-30,30	12,244 (p=0,001)
	C	6	23,1			
Prezența elastozei actinice	S	21	84	131,25	13,60-1266,37	33,382 (p<0,001)
	C	1	3,8			
Asocierea de pigment	S	5	20	1,37	0,32-5,84	0,187 (p=0,475)
	C	4	15,4			

Suplimentar, analiza statistică sub formă de regresie logistică binară a fost realizată cu scopul de a prezice posibilitatea dezvoltării de subtipuri histopatologice cu agresivitate crescută, utilizând drept co-variabile expunerea profesională la radiații solare UV, sexul, vârsta, diametrul tumoral și subtipul clinic. Criteriile Wald evidențiază drept factori predictivi prezența expunerii profesionale la radiații UV (Wald = 7.992, $p = 0.005$) și prezența unei leziuni agresive din punct de vedere clinic prin localizare și dimensiune (Wald = 3.993, $p = 0.046$).

Cel de-al doilea studiu al capitolului nr. 8, ce urmărește de asemenea atingerea Obiectivului nr. 4 are ca scop obținerea de corelații între caracteristicile epidemiologice, clinice și histopatologice specifice carcinoamelor cutanate non-melanocitare ocupațional induse și doza estimativă cumulativă individuală a fiecărui subiect inclus în studiu. Rezultatele au fost publicate în Revista Medicală Română, volumul I, anul 2020 [27]. Studiul a inclus 25 de muncitori în aer liber din diferite profesii ce își desfășoară activitatea în aer liber. Leziunile studiate au fost diagnosticate drept CBC pentru 21 de subiecți (80,8%) și drept CSC în cazul a 4 subiecți (15,4%). Estimarea dozelor de expunere profesională la radiații solare UV a identificat valori medii de 17695 SED (Dev. Std. 6449, Min. 3165, Max. 25320), de aproximativ două ori mai mari comparativ cu dozele de expunere cumulativă pe tot parcursul vieții corespunzătoare unei persoane de aceeași vârstă din populația generală conform standardelor germane, 8959 SED (Dev. Std. 1572, Min, 4550, Max. 12090). Astfel, cei 25 de subiecți incluși în studiu au fost clasificați ținând cont de diferențele între dozele de radiații UV identificate, în funcție de depășirea cu 50% a expunerii profesionale față de expunerea cumulativă pe tot parcursul vieții corespunzătoare unei persoane de aceeași vârstă din cadrul populației generale, incluzând 12 subiecți în G1 (48%) și 13 subiecți în G2 (52%). Diferențe semnificative din punct de vedere statistic au fost identificate privind localizarea și dimensiunea leziunilor, subtipuri cu risc crescut fiind identificate în 100% din cazuri în G2 și în doar 58,3% din cazuri în G1 (χ^2 (1, $N=51$) = 6,771, $p=0,015$) și privind existența unor subtipuri histopatologice de agresivitate crescută conform clasificării National Cancer Comprehensive Network în 56% din cazuri în G2 și în 33,3% din cazuri în G1 (χ^2 (1, $N=51$) = 4,812, $p=0,036$). De asemenea, au fost identificate diferențe semnificative din punct de vedere statistic între cele două grupuri studiate privind prezența ulcerăției, prezența unui grad moderat-sever de elastoza actinică și a unui grad moderat-sever de reacție desmoplazică la examenul histopatologic al leziunilor studiate.

9. Contribuții privind elaborarea și implementarea unui set de măsuri eficiente de fotoprotecție

Capitolul nr. 9 al Tezei de Doctorat include demersurile realizate în scopul declarării tumorilor cutanate non-melanocitare apărute post-expunere profesională la radiații UV drept boală profesională, precum și eforturile depuse în creșterea conștientizării acestei patologii în cadrul populațiilor la risc și creșterea nivelului de educație privind riscurile expunerii la radiații solare UV și metodele corecte și eficiente disponibile de fotoprotecție la momentul actual.

Primul demers a constat în inițierea unei dezbateri în cadrul Comisiei Consultative Dermato-venerologice a Ministerului Sănătății la inițiativa Dr. Alexandra-Irina Butacu, în calitate de Secretar și a Prof. dr. George-Sorin Țiplica, în calitate de Președinte cu adoptarea ulterioară a unui document de lucru privind solicitarea de introducere a radiației solare UV pe lista noxelor profesionale pentru cancerle cutanate din cadrul Anexei 22 a Hotărârii de Guvern nr. 1425/2006, astfel încât în perioada 2017 – 2018 au fost trimise Ministerului Sănătății adresele cu nr. de înregistrare 15/25.07.2017, cu completări ulterioare în data de 25.08.2017, 83/20.02.2018, 117/03.07.2018, realizate cu acordul Comisiei Consultative de Medicina Muncii, acțiunea fiind sprijinită și de Prof. dr. Swen Malte John, Președinte al proiectului European ISCH COST Action TD1206, fiind realizate ședințe cu reprezentanți ai Ministerului Sănătății la nivel de Secretar de Stat. Având în vedere complexitatea procedurală și existența unor procese politico-sociale care au necesitat orientarea guvernanților către alte aspecte presante, lucrarea este în prezent în așteptarea ratificării. Cel de-al doilea proiect realizat a constat în inițierea și redactarea unei declarații intitulate „World Medical Association Statement on Photoprotection” privind fotoprotecția în cadrul grupului de lucru al WMA și trimiterea ei în vederea avizării în luna februarie 2020. Declarația a fost avizată de către Asociația Medicală Română, Colegiul Medicilor din România, membrii asociației WMA și urma să fie discutată în cadrul celui de al 215-lea Council Session al WMA. Suplimentar, în scopul îmbunătățirii nivelului de informare a muncitorilor în aer liber cu privire la riscurile expunerii cumulative la radiațiile UV și cu scopul de a crește nivelul de educație al acestora privind metodele corecte și eficiente de fotoprotecție, o broșură informativă intitulată a fost realizată în cadrul proiectului European ISCH COST Action TD1206 și a fost distribuită muncitorilor din studii anterior realizate și menționate.

III. Concluzii și contribuții personale

Scopul Tezei privind evaluarea rolului expunerii profesionale la radiații UV în apariția tumorilor cutanate maligne și premaligne non-melanocitare în România a fost atins prin realizarea de studii analitice, cu obținerea unor rezultate concrete pentru fiecare obiectiv propus.

Contribuțiile personale constau în realizarea și publicarea primelor studii de dozimetrie personală a radiațiilor solare UV pentru muncitori în aer liber din România. Identificarea dozelor de expunere profesională la radiații solare UV la nivel național oferă structurilor statului implicate în reglarea, coordonarea și verificarea procesului lucrativ elementul de referință necesar pentru elaborarea unor norme specifice privind derularea activităților lucrative în exterior astfel încât personalul să fie protejat corespunzător de expunerea la radiații solare UV.

De asemenea, studiul destinat identificării principalelor cunoștințe ale muncitorilor în aer liber cu privire la riscurile la care aceștia sunt expuși, precum și la principalele metode de fotoprotecție cunoscute și utilizate, este primul studiu de acest tip la nivel național și a permis identificarea nivelului de educație pe această temă în cadrul populației la risc anterior menționate. Rezultatele acestui studiu au identificat un nivel de cunoștințe semnificativ redus al muncitorilor în aer liber din România cu privire la riscurile expunerii profesionale la radiații solare UV, stabilind astfel necesitatea implementării unor programe educaționale la locul de muncă, precum și asigurarea unor metode eficiente de fotoprotecție.

Suplimentar, contribuțiile personale realizate în cadrul Studiului Doctoral au permis identificarea și caracterizarea primelor cazuri la nivel național de tumori cutanate non-melanocitare dezvoltate post-expunere profesională la radiații UV în funcție de doza UV cumulativă individuală, precum și compararea diferitelor criterii de agresivitate cu leziuni similare, dar dezvoltate sporadic. Acest studiu permite atât asigurarea unor argumente suplimentare de necesitate a implementării a unor măsuri eficiente de fotoprotecție în cadrul acestui grup populațional la risc, cât și realizarea unei stadializării viitoare ce poate asigura un tratament adecvat.

Ca urmare a derulării obiectivelor tezei de doctorat a fost posibilă elaborarea de memorii documentate care au fost înaintate forurilor guvernamentale și legiuitoare ale țării.. Această problemă de sănătate a fost dezbătută și la nivel internațional, prin declarații către foruri mondiale, precum declarație WMA privind fotoprotecția.

Concluziile Studiului doctoral

În cadrul Obiectivului nr. 1 intitulat „Măsurarea dozelor de expunere profesională la radiații UV pentru diferite profesii ce își desfășoară activitatea profesională în aer liber (agricultori, drumari, constructori)”, concluziile sunt: (1) expunerea profesională la radiații UV pentru muncitorii din domeniul construcțiilor în România a fost identificată ca fiind alarmant de mare, comparativ cu valorile prag disponibile la nivel internațional de expunere profesională la radiația UV artificială de 1-1,33 SED/zi conform Directivei Europene 2006/25/EC, și anume un maxim de 640,48 J/m²/lună pentru regiunea geografică Târgu-Mureș și de 480,61 J/m²/lună în cazul regiunii Videle, județul Teleorman; (2) la nivel european, dozele de expunere la radiație solară UV au asociat valori alarmante, cu o doză medie anuală maximă înregistrată în Italia, de 671 SED și cu o corelație directă între doza de expunere și coordonatele geografice respectivei țări; (3) studiile de dozimetrie personală sunt utile pentru identificarea dozelor reale de expunere profesională la radiații UV; (4) expunerea profesională la radiații UV prezintă variații ale dozelor înregistrate pe parcursul unei zile lucrătoare pentru fiecare subiect, în relație cu activitățile profesionale; (5) verificarea indexului UV înaintea începerii activității profesionale zilnice poate fi un bun mijloc de estimare a nivelului de fotoprotecție ce trebuie utilizat, precum și de identificarea momentelor pe parcursul unei zile de lucru ce necesită evitarea expunerii la soare și desfășurarea pe cât posibil a activităților în zone acoperite, fiind demonstrată o directă corelație între indexul UV și valoarea dozei de radiații solare UV înregistrate; (6) sisteme de dozimetrie moderne precum GENESIS-UV sunt necesare pentru o înregistrare detaliată și de mare acuratețe a dozelor de expunere profesională la radiații UV, sisteme ce pot fi implementate pentru uz profesional zilnic, similar dozimetrelor utilizate pentru măsurarea dozelor de radiații ionizante la locul de muncă; (7) valorile alarmant de mari identificate sugerează faptul că reglementări naționale, dar și internaționale sunt necesare pentru a reduce nivelul de expunere la radiații UV în cazul muncitorilor în aer liber.

În ceea ce privește identificarea expunerii cumulative la radiații UV în România, conform Obiectivului nr. 2 „Stabilirea dozei cumulative de expunere la radiații solare UV”, măsurătorile au însumat doze de la 165 SED până la 453 SED pe o perioadă de 7 luni de activitate profesională (aprilie-octombrie), corespunzătoare unui sezon complet de activitate în domeniul construcțiilor la nivel național, iar valoarea estimativă pentru întregul an conform algoritmului Wittlich este de 633 SED.

Obiectivul nr. 3 intitulat „Stabilirea nivelului de informare al subiecților cu privire la riscurile de expunere profesională la radiații UV” a permis identificarea cunoștințelor muncitorilor în aer liber din România: (1) muncitorii din domeniul construcțiilor în cadrul lotului studiat cunosc existența unei legături între expunerea prelungită la radiația solară UV și apariția neoplaziilor cutanate; (2) subiecții dețin însă cunoștințe minime în legătură cu totalitatea spectrului de leziuni cutanate induse de expunerea prelungită la radiațiile solare UV; (3) gradul de informare al muncitorilor din domeniul construcțiilor cu privire la măsurile de protecție solară este unul minim; (4) respondenții consideră necesar consultul dermatologic în momentul în care apar modificări semnificative la nivelul unei leziuni deja existente la nivelul pielii, principalul semnal de alarmă considerat de către aceștia fiind durerea; (5) nivelul mediu de educație a participanților la acest studiu se corelează cu nivelul slab de instruire în privința utilizării metodelor de protecție solară.

Obiectivul nr. 4 intitulat „Identificarea și caracterizarea tumorilor cutanate maligne și premaligne non-melanocitare în cazul subiecților expuși profesional” a permis identificarea și analizarea la nivel național a tumorilor cutanate non-melanocitare dezvoltate post-expunere profesională la radiații solare UV prin compararea criteriilor de agresivitate ale acestora cu neoplazii cutanate sporadice și prin compararea elementelor de agresivitate crescută în funcție de doza cumulativă de radiație solară UV.

În cadrul studiului ce a permis realizarea comparației între leziuni sporadice și leziuni profesionale, au fost identificate următoarele concluzii: (1) tumorile cutanate non-melanocitare dezvoltate post-expunere profesională la radiații solare UV în România asociază criterii clinice de agresivitate crescută, precum dimensiuni crescute și localizare specifică. Prezența marginilor imprecis delimitate din punct de vedere clinic reprezintă un factor de agresivitate crescută statistic semnificativ asociat cu expunerea profesională la radiații solare UV; (2) subtipurile histopatologice de agresivitate crescută, precum infiltrativ mixt în cazul CBC și nediferențiat adenoid în cazul CSC sunt statistic semnificativ asociate expunerii profesionale la radiații solare UV; (3) tumorile cutanate non-melanocitare apărute în cazul muncitorilor în aer liber sunt asociate cu grade moderat-severe de reacție desmoplazică și de elastoza actinică.

În cazul studiului ce a urmărit compararea criteriilor de agresivitate în funcție de doză cumulativă individuală de expunere la radiații UV, au fost prezentate următoarele concluzii: (1) muncitorii în aer liber din România sunt expuși la doze profesionale de radiații solare UV de

aproximativ două ori mai mari comparativ cu dozele cumulative de expunere recreaționale acumulate pe tot parcursul vieții de către o persoană de aceeași vârstă din cadrul populației generale; (2) muncitorii în aer liber din România ce se expun unor doze profesionale de radiații UV cu 50% mai mari comparativ cu dozele individuale cumulative de expunere recreaționale acumulate pe tot parcursul vieții asociază un risc semnificativ crescut de a dezvolta tumori cutanate cu localizări și dimensiuni de agresivitate crescută, cu subtipuri histopatologice mai agresive, cu asociază mai frecvent ulceratie la examenul histopatologic și care asociază mai frecvent grade moderat-severe de elastoză actinică și de reacție desmoplazică; (3) muncitorii în aer liber din România ce se expun unor doze profesionale de radiații UV cu 50% mai mari comparativ cu dozele individuale cumulative de expunere recreaționale acumulate pe tot parcursul vieții asociază tumori cutanate cu diametre mai mari, cu o grosime tumorală superioară la examenul histopatologic și cu o evoluția mai rapidă; (4) tumorile cutanate non-melanocitare dezvoltate post-expunere profesională la radiații solare UV pot fi considerate boli profesionale în cazul în care muncitorul în aer liber a acumulat o doză profesională de expunere cu 50% mai mare decât doza sa cumulativă recreațională acumulată pe tot parcursul vieții, luând în calcul drept valori de referință 633 SED/an pentru expunerea profesională și 130 SED/an pentru cea recreațională.

În cadrul Obiectivului nr 5 „Elaborarea unui set de măsuri eficiente de fotoprotecție profesională în România” au fost realizate următoarele demersuri: (1) inițierea și elaborarea de memorii științifice pentru sensibilizarea factorilor decizionali în vederea includerii radiației UV solare pe lista noxelor profesionale pentru cancerul cutanat. În acest mod au fost efectuate întâlniri de lucru și au fost redactate adrese către Ministerul Sănătății din România, în colaborare cu medici specialiști de medicina muncii și cu specialiști internaționali din domeniu pentru modificarea Anexei 22 ce se regăsește în cadrul Hotărârii de Guvern nr. 1425/2006 pentru aprobarea Normelor metodologice de aplicare a prevederilor Legii securității și sănătății în muncă nr. 319/2006, cu modificările și completările ulterioare; (2) creșterea nivelului de informare la nivel mondial cu privire la necesitatea implementării unor măsuri corecte și eficiente de fotoprotecție a fost reiterat prin dezvoltarea declarației WMA cu privire la necesitatea implementării metodelor de fotoprotecție; (3) creșterea nivelului educațional al muncitorilor în aer liber din România a fost realizat prin dezvoltarea și distribuirea de broșuri informative cu privire la riscurile expunerii profesionale la radiații solare UV și principalele

metode de fotoprotecție, demersuri realizare prin intermediul proiectului European ISCH COST Action TD1206.

Cercetările realizate în cadrul studiului Doctoral au permis creșterea nivelului de conștientizare a acestei probleme de sănătate la nivel național și european, adaugând pași suplimentari în demersul necesar declarării tumorilor cutanate non-melanocitare dezvoltate post-expunere profesională la radiații UV în categoria bolilor profesionale și asigurând astfel piloni la nivelul cărora cercetări și dovezi viitoare vor permite abordarea completă și corectă a fiecărui pacient suferind de tumori cutanate induse profesional de expunerea la radiația solară UV. Conform celor demonstrate în cadrul activităților care au fost realizate în cadrul acestei Teze Doctorale au fost aduse dovezi clare referitoare la faptul că există un rol major al expunerii profesionale la radiații UV în apariția tumorilor cutanate maligne și premaligne non-melanocitare la muncitorii din România, atât prin expunere necontrolată, cât și prin necunoașterea elementelor principale de prevenție a apariției și dezvoltării leziunilor tumorale cutanate fotoinduse, ca atare fiind necesară implementarea unor măsuri eficiente ce au fost prezentate forurilor competente naționale și internaționale.

Bibliografie

- [1] Saladi RN, Persaud AN. The causes of skin cancer: A comprehensive review. *Drugs of Today* 2005;41:37–53.
- [2] D’Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV radiation and the skin. *International Journal of Molecular Sciences* 2013;14:12222–48.
- [3] Bernard JJ, Gallo RL, Krutmann J. Photoimmunology: how ultraviolet radiation affects the immune system. *Nature Reviews Immunology* 2019;19:688–701.
- [4] Balogh TS, Velasco MVR, Pedriali CA, Kaneko TM, Baby AR. Protection against ultraviolet radiation: resources currently available in photoprotection. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2011;86:732–42.
- [5] Pacholczyk M, Czernicki J, Ferenc T. The effect of solar ultraviolet (UV) radiation on the formation of skin cancers. *Medycyna Pracy* 2016;67:255–66.
- [6] Molho-Pessach V, Lotem M. Ultraviolet Radiation and Cutaneous Carcinogenesis. *Environmental Factors in Skin Diseases*, KARGER; 2007, p. 14–27.
- [7] de Gruijl FR. Photocarcinogenesis: UVA vs. UVB radiation. *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology*, vol. 15, 2002, p. 316–20.
- [8] Ananthaswamy HN, Pierceall WE. Molecular mechanisms of ultraviolet radiation carcinogenesis. *Photochemistry and Photobiology* 1990;52:1119–36.
- [9] Small J, Barton V, Peterson B, Alberg AJ. Keratinocyte Carcinoma as a Marker of a High Cancer-Risk Phenotype. *Advances in Cancer Research*, vol. 130, Academic Press Inc.; 2016, p. 257–91.
- [10] **Butacu A-I**, Tiplica G-S. Tumori epiteliale premaligne, boala Paget, tumori epiteliale maligne, tumori cutanate secundare. *Manual de dermatologie pentru studenti*, Ed. Universitara Carol Davila; 2018, p. 223–42.
- [11] Fartasch M, Diepgen TL, Schmitt J, Drexler H. The Relationship Between Occupational Sun Exposure and Non-Melanoma Skin Cancer: Clinical Basics, Epidemiology, Occupational Disease Evaluation, and Prevention. *Deutsches Arzteblatt International* 2012;109:715–20.
- [12] WHO, IARC. Non-melanoma skin cancer Fact Sheet IARC 2018. <http://gco.iarc.fr/today> (accesat 2 ianuarie 2020).
- [13] INSP, CNEPSS. Săptămăna europeană de luptă împotriva cancerului. 2019. <https://www.who.int/cancer/PRGlobocanFinal.pdf> (accesat 2 ianuarie 2020).
- [14] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. International Agency for Research on Cancer. A review of human carcinogens. Radiation. International Agency for Research on Cancer; 2012. <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100D.pdf>. (accesat 26 decembrie 2019).
- [15] Ulrich C, Salavastru C, Agner T, Bauer A, Brans R, Crepy MN, et al. The European Status Quo in legal recognition and patient-care services of occupational skin cancer. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2016;30:46–51.

- [16] Kauppinen T, Toikkanen J, Savela A, Pedersen D, Young R, Ahrens W, et al. Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occupational and Environmental Medicine* 2000;57:10–8.
- [17] Thieden E, Philipsen PA, Heydenreich J, Wulf HC. UV Radiation Exposure Related to Age, Sex, Occupation, and Sun Behavior Based on Time-Stamped Personal Dosimeter Readings. *Archives of Dermatology* 2004;140:197–203.
- [18] Schmitt J, Haufe E, Trautmann F, Schulze HJ, Elsner P, Drexler H, et al. Is ultraviolet exposure acquired at work the most important risk factor for cutaneous squamous cell carcinoma? Results of the population-based case–control study FB-181. *British Journal of Dermatology* 2018;178:462–72.
- [19] Schmitt J, Haufe E, Trautmann F, Schulze HJ, Elsner P, Drexler H, et al. Occupational UV-exposure is a major risk factor for basal cell carcinoma: Results of the population-based case-control study FB-181. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2018;60:36–43.
- [20] Diepgen TL, Fartasch M, Drexler H, Schmitt J. Occupational skin cancer induced by ultraviolet radiation and its prevention. *British Journal of Dermatology* 2012;167:76–84.
- [21] Gordon LG, Rowell D. Health system costs of skin cancer and cost-effectiveness of skin cancer prevention and screening: A systematic review. *European Journal of Cancer Prevention* 2015;24:141–9.
- [22] Sena JS, Girão RJS, de Carvalho SMF, Tavares RM, Fonseca FLA, Silva PBA, et al. Occupational skin cancer: Systematic review. *Revista Da Associacao Medica Brasileira* 2016;62:280–6.
- [23] Lungu A, **Butacu AI**, Manole I, Suru A, Tiplica G-S, Salavastru CM. Dosimeters: measuring occupational UV exposure’s involvement in skin cancer development. *Romanian Journal of Military Medicine* 2017;120:51–5.
- [24] Diepgen TL, Brandenburg S, Aberer W, Bauer A, Drexler H, Fartasch M, et al. Skin cancer induced by natural UV-radiation as an occupational disease—requirements for its notification and recognition. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG* 2014;12:1102–6.
- [25] Wittlich M, John S, Tiplica G, Sălăvăstru C, **Butacu AI**, Modenese A, et al. Personal solar ultraviolet radiation dosimetry in an occupational setting across Europe. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2020;jdv.16303.
- [26] Moldovan HR, Wittlich M, John SM, Brans R, Tiplica GS, Salavastru C, Voidazan ST, Duca RC, Fugulyan E, Horvath G, Alexa A, **Butacu AI**. Exposure to solar UV radiation in outdoor construction workers using personal dosimetry. *Environmental Research* 2020;181:108967.
- [27] **Butacu AI**, Wittlich M, John SM, Zurac S, Dascalu M, Moldovan M, Tiplica GS. Characteristics of non-melanoma skin cancer depending upon occupational solar UV exposure dosage. *Romanian Medical Journal*. 2020. Vol LXV (1).

Lista cu lucrările științifice publicate

I. Cărți

1. **Butacu AI**, Tiplica GS. Tumori epiteliale premaligne, boala Paget, tumori epiteliale maligne, tumori cutanate secundare. Capitol 20. Manual de dermatologie pentru studenti. Ed. Universitara Carol Davila, București, 2018. pg 223-242. ISBN 978-973-708-986-1.

II. Articole publicate în reviste de specialitate

1. Lungu AI, **Butacu AI**, Manole I, Suru A, Tiplica GS, Salavastru CM. Dosimeters: measuring occupational UV exposure's involvement in skin cancer development. Romanian Journal of Military Medicine. 2017; Vol. CXX, No.1.
<http://revistamedicinamilitara.ro/wp-content/uploads/2017/02/RJMM-vol-CXX-nr-1-din-2017-Chapter8.pdf>
2. **Butacu AI**, Tiplica GS, Mitoseriu-Bonteanu I, Salavastru CM. Atypical presentation of disseminated actinic keratoses in an immunocompetent patient. Romanian Journal of Clinical and Experimental Dermatology. 2017; Vol. 4 (1).
<http://www.rojced.com/index.php/rojced/article/view/140>
3. Wittlich M, John SM, Tiplica GS, Salavastru CM, **Butacu AI**, Paolucci V, D'Hauw G, Gobba F, Sartorelli P, Macan J, Kovacic J, Grandhal K, Moldovan H. Personal solar ultraviolet radiation dosimetry in an occupational setting across Europe. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;10.1111/jdv.16303. FI: 5.113.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.16303>
4. Moldovan HR, Wittlich M, John SM, Brans R, Tiplica GS, Salavastru C, Voidazan ST, Duca RC, Fugulyan E, Horvath G, Alexa A, **Butacu AI**. Exposure to solar UV radiation in outdoor construction workers using personal dosimetry. Environmental Research. 2019 Nov 27;108967. FI: 5.026.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935119307649>
5. **Butacu AI**, Wittlich M, John SM, Zurac S, Dascalu M, Moldovan H, Tiplica GS. Is Occupational Skin Cancer More Aggressive than Sporadic Skin Cancer?. Maedica- a Journal of Clinical Medicine. 2020 Apr 1;15(2).
[https://www.maedica.ro/articles/2020/2/2020_15\(18\)_No2_pg155-161.pdf](https://www.maedica.ro/articles/2020/2/2020_15(18)_No2_pg155-161.pdf)

6. **Butacu AI**, Wittlich M, John SM, Zurac S, Dascalu M, Moldovan M, Tiplica GS. Characteristics of non-melanoma skin cancer depending upon occupational solar UV exposure dosage. Romanian Medical Journal. 2020. Vol LXV (1).

https://view.publitas.com/amph/rmj_2020_1_art-07/page/1

III. **Lucrări prezentate la manifestări științifice organizate de asociații profesionale naționale și internaționale**

1. **Butacu AI**, Tiplica GS. Evaluarea rolului expunerii profesionale la radiații UV în apariția tumorilor premaligne și maligne nonmelanocitare. Congresul Aniversar de 160 ani al Asociației Medicale Romane, 20-22 aprilie 2017, București, România. (Prezentare orală, poster și abstract în Revista Medicală Romană, 2017, supliment, pag 61, ISSN 1220-5478).
2. **Butacu AI**, John SM, Brans R, Ettler K, Wittlich M, Ulrich C, Pellacani G, Tiplica GS, Salavastru CM. Occupational exposure to solar ultraviolet radiation: international projects and outcomes. StanDerm Final Workshop and Management Committee Meeting, 18-19 Mai 2017, Berlin, Germania (Prezentare orală și poster).
3. **Butacu AI**, Moldovan H, Wittlich M, John SW, Tiplica GS, Salavastru CM. UV occupational exposure in Romania. Cel de-al 15-lea Simpozion de Primăvară al Academiei Europene de Dermato-venerologie, 3-6 mai 2018, Budva. Muntenegru. (Poster - abstract în Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, supliment, ISBN: 978-88-942552-2-5).
4. **Butacu AI**, Tiplica GS. UV occupational exposure and non-melanoma skin cancer. Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, ediția a VI-a, 7-9 iunie 2018, București, România (Prezentare orală).
5. **Butacu AI**, Sireteanu L, Tiplica GS. Oncodermatoze profesionale: autoevaluarea factorilor de risc. Al 12-lea Congres al Asociației Medicale Romane, 30 august – 1 septembrie 2018, București, România (Prezentare orală).
6. **Butacu AI**, Sireteanu L, Tiplica GS. Occupational skin cancer: self-evaluation of Romanian outdoor workers. Cel de-al 24-lea Congres Mondial de Dermatologie, 10-15 iunie 2019, Milano, Italia (Poster).
7. **Butacu AI**, Tiplica GS. Occupational non-melanoma skin cancer: an under-reported, rising disease.”. Congresul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila”,

ediția a VII-a. 10-12 octombrie 2019, București, România. (Poster - abstract în Maedica A Journal of Clinical Medicine. 2019, supliment, ISSN: 2501-6903).

IV. Contracte de cercetare

1. Membru în proiectul Academiei Europene de Dermatologie și Venerologie nr. 18 „Joint scientific implementation and evaluation of the „Healthy Skin@Work Campaign" Sub-campaign Skin Cancer: Safe Work Under the Sun: Agreement to carry out dosimetry measurements in Romania – Contract încheiat cu Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” nr. 39655/28.12.2016
2. Membru în proiectul European ISCH COST Action TD1206 – Development and Implementation of European Standards on Prevention of Occupational Skin Diseases (StanDerm).

V. Alte mențiuni

1. Distincția „Diplomă de excelență” în cadrul sesiunii „Postere doctoranzi” a Congresului Aniversar de 160 ani al Asociației Medicale Romane, 20-22 aprilie 2017, București, România, pentru lucrarea „Evaluarea rolului expunerii profesionale la radiații UV în apariția tumorilor premaligne și maligne nonmelanocitare”, **Butacu AI**, Țiplica GS.
2. Stagiul de pregătire european în cadrul Universității din Modena și Reggio Emilia, Modena, Italia, în perioada 20-26 martie 2017, sub forma unei „Short Term Scientific Mission”, intitulat „UV dosimetry and skin cancer” din cadrul proiectului European ISCH COST Action TD1206 – Development and Implementation of European Standards on Prevention of Occupational Skin Diseases (StanDerm).