



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud  
Carrera de Medicina**

**Año 2023**  
**Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Patologías más frecuentes por interacción de  
RUV naturales y artificiales con la piel y su  
prevención**

**Most frequent pathologies due to interaction  
of natural and artificial UVR with the skin and  
their prevention**

**Alumno:** Nahabedian Leandro Darío

ORCID: 0009-0003-5310-1788

[LeandroDario.Nahabedian@Alumnos.uai.edu.ar](mailto:LeandroDario.Nahabedian@Alumnos.uai.edu.ar)

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud - Universidad Abierta Interamericana

**Tutor:** Gabriela Karina Cavillon

[gabrielacavillon@yahoo.com.ar](mailto:gabrielacavillon@yahoo.com.ar)

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud - Universidad Abierta Interamericana

# Patologías más frecuentes por interacción de RUV naturales y artificiales con la piel y su prevención

## Most frequent pathologies due to interaction of natural and artificial UVR with the skin and their prevention

Autores: Nahabedian L, Cavillon G

### Resumen

**Introducción:** Los rayos UV, provenientes de distintas fuentes, como son la luz solar, camas de bronceado, cabinas para secador de uñas, son un problema de salud importante. Producen desde eritema, pigmentación e incluso inmunosupresión hasta efectos a largo plazo como fotoenvejecimiento y fotocarcinogénesis. Por estas razones es muy importante que la población general logre estar bien informada sobre los efectos de los rayos UV sobre la piel, permitiendo protegerse adecuadamente para evitar la aparición de patologías tumorales y no tumorales. **Material y métodos:** Se realizará una revisión sistemática de los estudios publicados sobre los efectos de los rayos ultravioletas sobre la piel con un enfoque en las estrategias propuestas para permitir una prevención más eficiente. **Resultados:** La búsqueda arrojó 153 artículos, de los cuales se terminó eligiendo 26 de ellos para analizar, donde se identificaron las principales fuentes de rayos UV, las patologías tumorales y no tumorales asociadas a estos y como prevenir su aparición. **Conclusión:** Los principales hallazgos de esta revisión sistemática fueron numerosas variables que están asociadas a una exposición crónica a los rayos UV, lo cual lleva al desarrollo y exacerbación de diversas patologías no tumorales y también a la formación de tumores, melanocíticos y no melanocíticos.

**Palabras Claves:** "skin neoplasm"; "ultraviolet rays"; "sunscreening agents"; "nail lamp"; "tanning bed"

### Abstract

**Introduction:** UV rays, coming from different sources, such as sunlight, tanning beds, nail dryer booths, are a major health problem. They produce everything from erythema, pigmentation and even immunosuppression to long-term effects such as photoaging and photocarcinogenesis. For these reasons, it is very important that the general population be well informed about the effects of UV rays on the skin, allowing them to adequately protect themselves to avoid the appearance of tumor and non-tumor pathologies. **Material and methods:** A systematic review of published studies on the effects of ultraviolet rays on the skin will be carried out with a focus on the proposed strategies to allow more efficient prevention. **Results:** The search yielded 153 articles where the main sources of UV rays, the tumor and non-tumor pathologies associated with them and how to prevent their appearance were identified. **Conclusion:** The main findings of this systematic review were numerous variables that are associated with chronic exposure to UV rays, which leads to the development and exacerbation of various non-tumor

pathologies and also to the formation of tumors, melanocytic and non-melanocytic. keywords: "skin neoplasm"; "ultraviolet rays"; "sunscreening agents"; "nail lamp"; "tanning bed"

### Introducción

La piel es el órgano más visible y expuesto de nuestro cuerpo, lo cual lo convierte en un blanco de las radiaciones ultravioletas. Los rayos UV poseen un importante impacto biológico sobre nuestros organismos y son responsables de las principales alteraciones de la piel, por tener un efecto acumulativo, progresivo e irreversible y siendo responsables de la formación de cáncer de piel y envejecimiento precoz (1). La principal fuente natural es el sol, es decir la luz solar, con un espectro continuo de radiación electromagnética, la cual se clasifica en tres: rayos x, radiación ultravioleta (con una longitud de onda entre 100 y 400 nm) y luz visible. A su vez existen tres categorías de rayos UV: Los rayos UVA son el componente más prevalente al que estamos expuestos y 20 al 30% penetra hasta la dermis profunda, por este motivo se considera un factor importante en el proceso de foto envejecimiento y foto carcinogénesis de la piel. Los rayos UVB son más energéticos que los UVA pero llegan en menor cantidad a la tierra, el 70% es absorbido por el estrato corneo de la epidermis, 20% llega a la epidermis y 10% llega a la dermis. Los rayos UVC son los más dañinos pero absorbidos completamente por la capa de ozono (2). También existen fuentes de ruv artificiales como las camas solares, cabinas para secar las uñas, lámparas germicidas, luces negras, lámparas halógenas, lámparas de arco, lámparas LED y láseres ultravioletas (3).

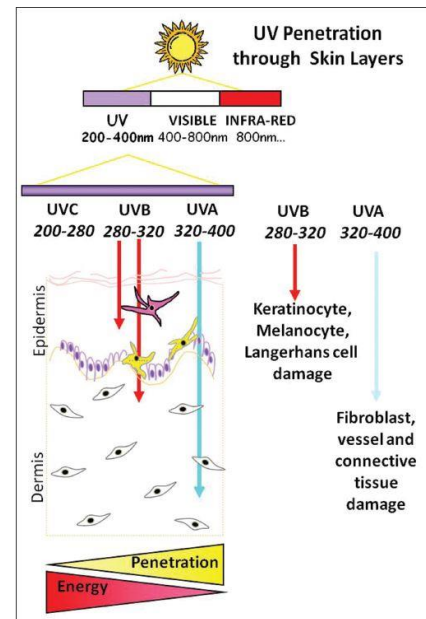


Figura 1. Diagrama que muestra la profundidad a la que penetran los rayos UV en la piel (4)

### Efectos de los rayos UV sobre la piel

La exposición a rayos UV de manera sostenida a lo largo de varias décadas lleva a déficits estructurales y funcionales de la dermis. Estos cambios pueden agruparse en dos tipos, a corto plazo, producidos en cuestión de horas y a largo plazo, producidos a lo largo de años. Los cambios a corto plazo incluyen el eritema, la pigmentación e inmunosupresión. El eritema agudo consiste en una reacción inflamatoria junto con una coloración roja de la piel dada por un aumento del flujo vascular en el área afectada. El eritema provocado por los rUVB o también llamado "sunburn" es considerado una reacción tardía (llegando a un pico entre 6 y 24h después) y es acompañada de prurito y dolor en las áreas expuestas al sol. La pigmentación consiste en un oscurecimiento de la piel debido a la pre existente melanina y foto oxidación. La pigmentación crónica se asocia a lesiones maculosas como el melasma o los lentigos actínicos. Otro efecto agudo relevante es la inmunosupresión causada por rUV, que da como resultado cambios moleculares como la formación de dímeros de ciclobutano pirimidina, producción de citocinas inmunosupresoras (ej: IL-10), activación de COX2 para producir PG inmunosupresoras, producción de especies reactivas del oxígeno (ROS), producción del factor activador de plaquetas (Paf). También inducen la migración de células de Langerhans y mastocitos, ubicadas en la piel, hacia los nódulos linfáticos locales disminuyendo así su número en la epidermis. Por ultimo inhibe la expansión y actividad citotóxica de los linfocitos CD8, impide la retención de linfocitos T de memoria en la epidermis, activa linfocitos con actividad regulatoria (5). La inmunidad sana de la piel cumple un rol fundamental en prevenir la formación de neoplasias malignas en la piel.

Los cambios a largo plazo incluyen el foto envejecimiento y la foto carcinogénesis. El foto envejecimiento es producto de la exposición crónica a rayos UV y difiere la forma en que la piel envejece de manera natural. El daño se produce principalmente a nivel de la dermis, histológicamente afectando las fibras de colágeno y elastina, las cuales le confieren a la piel su resistencia y elasticidad (6). Este daño histológico se ve reflejado en la piel con la aparición de varios signos clínicos, como son las arrugas pronunciadas, sequedad (dando una apariencia como "de cuero"), fragilidad, hiperpigmentación, telangiectasias y problemas para cicatrizar heridas.

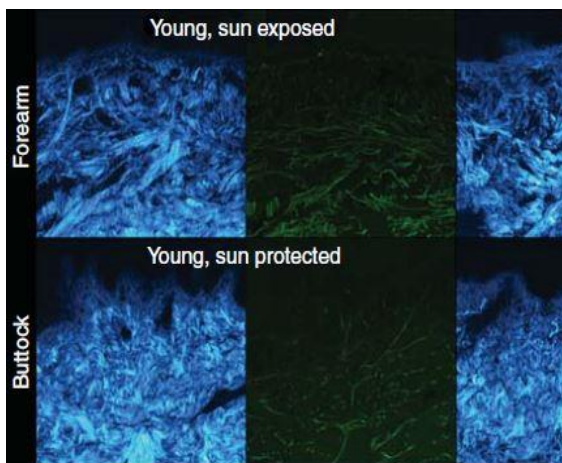


Figura 2. Alteraciones morfológicas de las fibras de colágeno y elastina en la piel humana. (7)

La foto carcinogénesis es otro efecto a largo plazo, producto de la sobre exposición a rayos UV de manera crónica y aumenta la probabilidad de desarrollar tumores de piel en personas predisponentes. Esto se explica porque los rayos UV producen daño a nivel del ADN llevando a las llamadas fotolesiones. Normalmente estas últimas son reparadas eficientemente por varias enzimas, pero si la división celular ocurre antes de que las lesiones puedan ser reparadas, las fotolesiones pueden llevar a la incorporación de un nucleótido incorrecto en la secuencia de ADN, originando una mutación (8). Además de inmunosupresión y daño genético, se necesitan otros factores para el desarrollo de un tumor, como mutaciones en distintos genes que controlan el crecimiento celular, inhibición de la diferenciación y promoción de la invasión (9).

### Factores que influyen sobre la exposición a rayos uv

Los factores que influyen sobre los efectos de los rayos uv sobre nuestra piel pueden ser divididos en dos grandes grupos, en factores modificables y factores no modificables.

1) *Factores No Modificables*: en este grupo encontramos los parámetros ambientales como la estación del año, latitud, hora del día, condiciones meteorológicas como niebla o nubes (reducen la cantidad de rayos UV que llegan a la superficie terrestre), presencia de contaminantes ambientales, el grosor de la capa de ozono y la presencia de nieve, arena o metal (refleja el 90% de los rayos UV). También existen factores intrínsecos de cada individuo como la raza y el género. Se ha visto que los hombres y los Caucásicos de piel clara (Fitzpatrick I-III) poseen un riesgo mucho más elevado de desarrollar un tumor de piel (10). Esto último se ha comprobado en estudios que comparan el nivel de daño que se produce a nivel del ADN (midiendo un producto que se origina de esta lesión llamados dímeros de ciclobutano pirimidina) y se comprobó que personas de piel clara reciben daño en toda la extensión de la epidermis y parte de la dermis superficial. Las personas con piel oscura reciben la mitad del daño que reciben las personas de piel clara, debido a la foto protección natural que les confiere la melanina en su epidermis (11).

2) *Factores Modificables*: incluyen la variable adhesión al uso de protectores solares y vestimenta foto protectora, respetar el horario de exposición, vivir en áreas tropicales y exposición a ruv en ambientes laborales como por ejemplo jardineros o personal militar o de manera recreacional en deportes al aire libre, uso de camas solares o cabinas de arreglo de uñas.

### Materiales y Métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura utilizando las bases de datos PubMed Central y Medline. Los criterios de inclusión fueron publicaciones que contengan palabras claves relacionadas con la investigación. Las palabras claves utilizadas para la búsqueda fueron "ultraviolet rays" AND ("skin diseases", "skin neoplasms" y "sunscreening agents"). Los criterios de exclusión fueron citas duplicadas, estudios no clínicos, estudios farmacológicos, en etapa experimental o sobre técnicas quirúrgicas, informes de casos, cartas a los editores, artículos no indexados, y estudios en no-humanos. La búsqueda arrojó 153 artículos, los

cuales se analizaron en su totalidad y se incluyeron en el análisis final 26 artículos que cumplían con los criterios de inclusión.

## **RESULTADOS**

### **PATOLOGIAS NO TUMORALES**

En la literatura los autores afirman que la exposición crónica a los rayos UV es un desencadenante y agravante importante de muchas patologías sistémicas, dermatosis y colagenopatias, muchas de las cuales son mediadas inmunológicamente. Ejemplos incluyen: rosácea, lupus eritematoso, lentigos solares, melasma, efélides, inestetismos, elastosis solares, urticaria solar y prurigo actínico.

#### **ROSACEA**

La rosácea es una enfermedad crónica de la piel caracterizada por un eritema centrofacial, en su modo de presentación más frecuente, como también de exacerbaciones y remisiones. A pesar de que los estímulos desencadenantes de la enfermedad varían de persona a persona, el gatillo común que todos comparte es la exposición a rayos UV. Existen otros desencadenantes de la enfermedad, como por ejemplo la alimentación (picantes, chocolates, cítricos, alcohol, bebidas calientes), el estrés mental y el calor. En un estudio realizado por Kucukunal A. se demostró que el cigarrillo está asociado con una mayor probabilidad de desarrollar rosácea (12). La incidencia indica que es una enfermedad asociada más frecuentemente en mujeres de piel clara, pasando los 30 años de edad. En un estudio realizado por Kulkarni N. sugiere que los rayos UV no solamente exacerban la enfermedad pero también la originan y también identificaron pasos fundamentales que relacionan el daño queratínico producido en la dermis con la activación de la inmunidad celular (13).

#### **LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES)**

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune, sistémica y crónica, que posee periodos de exacerbaciones y remisiones. Existen factores de riesgo para su desarrollo, que incluyen exposiciones ambientales, infecciones, tabaquismo, factores hormonales, nutrición y factores genéticos (14). Existe el concepto de foto sensibilidad como concepto criterio diagnóstico de lupus eritematoso y ocurre en un 40 a 50% de los pacientes. La exposición a rayos UV empeora las enfermedades de la piel pre existentes y produce lesiones nuevas en zonas foto expuestas, incluyendo lesiones maculares, papulares o bullosas, como también eritema (15).

#### **LENTIGOS SOLARES**

Los lentigos solares son lesiones maculares, de 1-3 cm, hiperpigmentadas, bien circunscriptas que aparecen en zonas anatómicas del cuerpo que están expuestas al sol. Frecuentemente encontradas en la cara, manos y antebrazos, y son más frecuentes en personas de piel clara (Fitzpatrick I-III). Su fisiopatología resulta de una proliferación de los melanocitos basales seguidos de una exposición aguda a rayos UV. Es importante poder realizar un diagnóstico diferencial correcto para descartar lesiones pre malignas como el lentigo maligna o las queratosis actínicas pigmentadas. En caso de que exista un crecimiento rápido repentino o la aparición de síntomas como dolor, picazón, sangrado, entonces debería realizarse una biopsia para descartar un posible melanoma. En un estudio de caso control realizado por Idorn L., se observó que los pacientes con melanoma poseían una mayor

cantidad de lentigos solares comparado con el grupo sin melanoma y que la presencia de muchos lentigos solares en la espalda y hombros, productos de exposiciones pasadas a rayos UV, tienen un riesgo más elevado de desarrollar un melanoma (16).

#### **MELASMA**

Esta patología se caracteriza por ser una hipermelanosis adquirida, progresiva y macular de la piel que surge en zonas anatómicas expuestas a rayos UV, en especial en la cara y cara dorsal de los antebrazos. Se suele asociar al embarazo o al uso de anticonceptivos orales, pero frecuentemente es idiopático (17). Suele afectar más a mujeres y frecuentemente pero no siempre es bilateral.

#### **EFELIDES**

Comúnmente llamadas “pecas”, estas lesiones son maculares en aspecto, de 1-2mm, bien definidas, de color homogéneo. Son resultado de un aumento de la melanogénesis pero con un número normal de melanocitos, es decir sin hiperplasia. Se asocian con la exposición a rayos UV durante la infancia y es importante realizar diagnóstico diferencial con los lentigos juveniles y lentigo solar.

### **LESIONES PRE TUMORALES**

Las lesiones pre tumorales como la queratosis actínica se relacionan principalmente con el desarrollo de tumores no melanocíticos de piel, en especial de los carcinomas espinocelulares. Otras lesiones pre tumorales incluyen los nevos melanocíticos comunes, nevos atípicos/displásicos y lentigo maligna, los cuales se asocian con la aparición de melanomas. A su vez, las quemaduras graves en personas jóvenes puede aumentar el riesgo de desarrollar distintos tipos de tumores de piel.

### **LESIONES POTENCIALES PARA EL DESARROLLO DE CARCINOMA ESPINOCELULAR Y BASOCELULAR**

#### ***Queratosis Actínicas (AK)***

Son lesiones pre-malignas queratinocíticas asociadas con la exposición crónica de rayos UV sobre la piel. Estas lesiones frecuentemente se ubican en las áreas anatómicas del cuerpo más expuestas al sol, como la cabeza, el cuero cabelludo, las orejas, el cuello, las extremidades inferiores y la cara dorsal de brazos y manos. Histológicamente se caracterizan por presentar hiperplasia de la epidermis con grados variables de atipia celular, asemejándose a las células escamosas encontradas en carcinomas espinocelulares. Clínicamente comienzan como lesiones con una vascularidad aumentada y con cierta rugosidad a la palpación. Las queratosis actínicas deben ser monitoreadas periódicamente y ante lesiones muy grandes o que cambian su patrón de crecimiento, tamaño o grosor se debe realizar una biopsia para poder descartar la presencia de neoplasias malignas. En un estudio publicado por Eisen D, se vio que muchos de los cambios moleculares presentes en las queratosis actínicas también están presentes en los carcinomas espinocelulares, reafirmando su clasificación como lesiones pre tumorales (18). En un estudio realizado por Balcere A. se vio que otro factor de riesgo importante son las áreas de queratosis actínicas confluyentes que exceden 1cm<sup>2</sup> de área. En ocasiones estas lesiones grandes se han llamado parches de queratosis actínicas y se asocian con un alto riesgo de desarrollar un carcinoma espinocelular (19).

## LESIONES POTENCIALES PARA EL DESARROLLO DE MELANOMA

### 1) *Nevos Melanocíticos:*

El término nevo melanocítico se utiliza para describir la presencia de melanocitos formando los llamados “nidos epidérmicos” dentro de la dermis. Los nevos se clasifican en tres grupos: “junctional” (confinados a la epidermis), intradérmicos (confinados a la dermis) y “compound” (posee componentes de la epidermis y la dermis). Histopatológicamente poseen dos características, una de ellas es lo que se denomina “nesting” que consiste en la tendencia de los nevos a formar pequeños conglomerados de células dentro del tejido. La otra característica se denomina “maturation”, se da en nevos con componente dérmicos y se refiere a un cambio gradual y progresivo (superficial a profundo) de la arquitectura del nido y la citología de los melanocitos. Existen diversos factores que influyen sobre la transformación de los nevos, siendo uno de los más importantes la exposición crónica al sol fuerte y una alta carga de rayos uv durante la infancia y adolescencia. Los nevos melanocíticos alcanzan su máxima incidencia durante las dos primeras décadas de la vida y son cada vez más infrecuentes pasados los 30 años de vida. Otros factores incluyen los fototipos de piel clara (tipos 1 y 2 de la clasificación de Fitzpatrick) y también la cantidad de efélides en el cuerpo. En un estudio realizado por Hauschild A. se vio que el número de nevos también es un importante factor de riesgo para la aparición de melanomas (20).

### 2) *Nevos Displásicos o Atípicos:*

Estos nevos presentan criterios de malignidad, los cuales debemos poder identificar para poder descartar la presencia de melanomas. Estos criterios pueden ser clínicos, histológicos o dermatoscópicos. Los criterios clínicos incluyen características del nevo como son la simetría, regularidad de los bordes, el color y el diámetro. Los criterios histológicos incluyen cambios en la relación núcleo/citoplasma, polimorfismo nuclear, aumento de número de mitosis y nucléolos prominentes. La diferenciación entre nevos atípicos y melanoma se dificulta, ya que los criterios clínicos morfológicos se superponen con la regla ABCD utilizada para diagnosticar melanoma. Dado este conflicto, en años recientes ha estado ganando relevancia el uso de “signo del patito feo”, el cual establece que los nevos melanocíticos se parecen entre si pero los melanomas resaltan en comparación. La dermatoscopia es un método diagnóstico no invasivo que permite visualizar patrones clínicos sutiles en la estructura de la piel, que normalmente son invisibles a los ojos no entrenados. Los criterios dermatoscópicos mejoran considerablemente el diagnóstico, en especial cuando se trata de diferenciar entre tumores melanocíticos benignos y malignos. En un estudio realizado por Blum A. se vio que el uso de un nuevo algoritmo dermatoscópico, basado en el ABCD de Stolz, obtenía valores de sensibilidad del 90.5%, especificidad del 87% y una precisión diagnóstica del 88% a la hora de diagnosticar lesiones pigmentadas melanocíticas (21). A su vez, la dermatoscopia se puede complementar con el uso de computadoras, las cuales permiten que las alteraciones de la pigmentación en los nevos sean reconocidas y evaluadas por programas de análisis de imágenes. Existen otros tipos de nevos benignos mucho más infrecuentes, los cuales se resumen en la tabla 4.

### 3) *Lentigo Maligna (LM):*

Lesión pigmentada de la piel, ubicada en la unión dermo-epidérmica y que puede llevar al desarrollo de

un melanoma variante lentigo. La gran mayoría de los casos aparecen en personas de entre 66 y 72 años, con una media de 65 años. Otro factor de riesgo es el tipo de piel, donde las personas con piel clara y viviendo en zonas con sol muy fuerte tienen la mayor probabilidad de desarrollar un tumor. Es frecuente que se presente como una lesión macular marrón pálida sobre piel lesionada por el sol, en especial en la cabeza y cuello, con una predilección por los pómulos de la cara. Para el diagnóstico se utiliza histología y múltiples muestras de biopsia, aunque también se puede complementar con una lámpara de Wood o dermatoscopia. En cuanto al tratamiento, en estadios tempranos se recomienda la extirpación quirúrgica con márgenes libres. En un estudio realizado por Zitelli J. se recomendó un margen libre de 1-2cm para la extirpación quirúrgica del lentigo maligna ubicada en tronco y extremidades. Este margen de resección no se puede aplicar a cabeza y cuello, ya que la presencia de cambios en la piel a causa de la edad y la exposición solar, como por ejemplo las queratosis actínicas o lentigos solares, presentan un problema para el cirujano a la hora de establecer un margen de extirpación tumoral (22). Otras opciones incluyen la cirugía micrográfica de Mohs, radioterapia y crioterapia.

**Table 4:** Clinical diagnosis and indication for excision of melanocytic tumors.

| Melanocytic tumors                                 | Clinical features                                                                                                         | Frequency                                                       | Risk of development of melanoma                   | Treatment (evidence level IV)                                                                            |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Common melanocytic nevus (without signs of atypia) | Skin-colored, light to dark brown, sharp and regular border, macular to papular                                           | Variable, on average about 20 common melanocytic nevi in adults | About 1 melanoma to 3 000–10 000 nevi             | Perhaps excision for aesthetic indication or in event of irritation                                      |
| Atypical/ dysplastic melanocytic nevus             | (1) Variable pigmentation, (2) Unsharp border, (3) Irregular border, (4) Diameter over 5 mm, (5) Macular component        | In 5–10 % of the population                                     | About 1 melanoma to 200–500 nevi                  | Excision when dignity unclear, perhaps preventive excision on an individual basis                        |
| Blue melanocytic nevus                             | Gray to blue-black, regular and sharp border, macular to papular                                                          | In 2–3 % of the population                                      | < 1 melanoma to 3 000–10 000 nevi (?)             | Excision when dignity unclear or to secure the diagnosis                                                 |
| Halo nevus                                         | Depigmentation around the nevus, slow regression                                                                          | In about 5 % of the population                                  | No transition into melanoma                       | Excision when dignity unclear or to exclude a regressive melanoma                                        |
| Small and medium melanocytic congenital nevus      | Diameter in adults 1.5–10 cm, light to dark brown, sharp border, in part hypertrichosis                                   | In about 1 % of the population (rare forms in about 5 %)        | Transition into melanoma < 1 % (?)                | Relative indication for excision, more so in dark and irregular nevi and in case of cosmetic disturbance |
| Large congenital melanocytic nevus                 | Diameter in adults $\geq 20$ cm, brown to black, sharp border, in part hypertrichosis, satellite nevi possible            | In nevi > 10 cm about 1:20 000, in giant nevi about 1:500 000   | Transition into melanoma 5–10 %                   | As far as possible early excision, alternatively ablative measures, especially dermabrasion              |
| Nevus spilus                                       | Homogeneous light brown with dark brown speckles, sharp border, macular with papular components, usually 2–15 cm diameter | In 1–3 % of the population                                      | Very rare transition into melanoma                | Excision when dignity unclear                                                                            |
| Spitz nevus                                        | Can imitate various nevi, usually reddish papules or nodules, in part pigmented, histological diagnosis                   | Unknown                                                         | Percentage of transition into melanoma unclear    | Excision and re-excision with 0.5 cm safety margin in event of incomplete excision                       |
| Acral, genital and mammary ridge nevus             | Light to dark brown, round to oval, regular border, usually macular (simulates melanoma histologically)                   | Unknown                                                         | Corresponds to melanocytic nevi in other location | Excision when dignity unclear                                                                            |
| Recurrent nevus                                    | In scar, dark brown to black, often bizarre forms (simulates melanoma histologically)                                     | Up to 20 % after shave excision                                 | Percentage of transition into melanoma unknown    | Excision when dignity unclear                                                                            |

## LESIONES POTENCIALES PARA EL DESARROLLO DE DIVERSOS TUMORES DE PIEL

### Quemaduras Dolorosas

Kennedy C en un estudio de caso control utilizando un cohorte de 966 individuos concluyeron que las quemaduras dolorosas producidas antes de los 20 años de edad se consideran lesiones pre tumorales ya que están asociadas con el desarrollo de todos los tipos de cáncer de piel. Esto se explica porque las quemaduras aumentan sustancialmente el riesgo de lesiones pre tumorales como son la queratosis actínica y los nevos melanocíticos (23).

### TUMORES

El **melanoma** es una neoplasia maligna que se origina de los melanocitos de la piel. Esta patología representa una carga enorme y creciente sobre los sistemas de salud de los distintos países, ya que su incidencia sigue aumentando. La supervivencia de los pacientes está directamente relacionada con la detección temprana y también con el grosor del tumor. La tasa de supervivencia a 5 años en pacientes con lesiones menores a 1mm es de 94% contra menos del 50% en pacientes con lesiones mayores a los 3mm de espesor. Aunque su incidencia está en aumento, la tasa de supervivencia a 5 años ha aumentado gracias a la detección temprana de las lesiones. Este tumor puede originarse de novo o a partir de lesiones preexistentes como son los nevos melanocíticos atípicos. A su vez, es frecuente que produzca metástasis a distancia, convirtiéndolo en una neoplasia potencialmente mortal. Existen muchos factores de riesgo para desarrollar melanomas, incluyendo: exposición crónica a rayos uv derivando en quemaduras solares antes de los 20 años de edad, nevos melanocíticos atípicos, inmunosupresión, piel clara, pelo rubio o colorado, abundantes efélides, historia personal o familiar de primer grado con melanoma, terapia con psoralenos y luz ultravioleta A, trabajos al aire libre en verano y uso de camas solares y cabinas de secado de uñas. A su vez existen estudios que han investigado la relación entre el estatus socioeconómico de una persona (según distintos autores este concepto se define por los ingresos monetarios del individuo) con el desarrollo de melanoma. En un estudio llevado a cabo por Johnson-Obaseki S. se encontró que las personas con ingresos bajos tenían una tasa de incidencia para melanoma invasivo de 82% de la que tienen las personas con estatus socioeconómico alto ya sea por tener más exposición solar sin protección como así también realizar la consulta dermatológica tardía dando al melanoma, capacidad de metastizar. (24). Casi todos los factores de riesgo para melanoma están asociados con la susceptibilidad y magnitud a la que estamos expuestos a radiación UV, es por esta razón que es importante remarcar que la protección contra los rayos UV juega un papel fundamental en la prevención. Para esto es necesaria una combinación de protector solar, ropa protectora y evitar el sol directo de 10:00 a 16:00h. Para poder realizar un diagnóstico temprano, se utilizan criterios clínicos e histopatológicos para confirmar. Los criterios clínicos incluyen la guía ABCD para la descripción de lesiones coloreadas del cuerpo, donde la A se refiere a asimetría, B es la regularidad de los bordes, la C es la variación de colores en la lesión y la D es el diámetro. Es importante remarcar que existe una versión del melanoma sin pigmento que puede llevar a confusiones y a un retraso del diagnóstico, como es también la capacidad del melanoma clásico de simular lesiones benignas,

como por ejemplo las queratosis seborreicas, nevos o efélides. Para confirmar la presencia de melanoma, es necesaria la confirmación histológica, es por esta razón que es necesario realizar una biopsia para ser analizada por un patólogo con experiencia en lesiones pigmentadas. A su vez existen nuevos métodos que podrían ser útiles para realizar un diagnóstico más rápido en vivo, incluyendo el uso de un dermatoscopio o el uso de computadoras para analizar imágenes digitalizadas provenientes de un dermatoscopio (25).

El **carcinoma espinocelular** es el segundo cáncer no melanocítico más frecuente de la piel después de carcinoma basocelular. Dentro de los factores de riesgo más importantes para su aparición podemos destacar la exposición a rayos UV recurrente ya sea por causas laborales, recreativas o vivir en áreas tropicales o de mayor reflexión, sin protección (ya sea de fuentes naturales como el sol o artificiales como camas solares, cabina de arreglo de uñas), edad avanzada (mayores de 60 años tienen mayor riesgo), piel clara (Fitzpatrick I - II), factores ambientales como la exposición a arsénico e inmunosupresión. Existen también factores asociados con la recurrencia o metástasis del tumor, los cuales incluyen la profundidad de expansión, el diámetro, el compromiso perineural, el compromiso de ganglios linfáticos, lesiones histológicamente mal diferenciadas, el sitio anatómico donde se inicia la lesión y si la lesión se generó sobre una cicatriz previa (26). Como resultado de una revisión sistemática realizada por Thompson AK, se concluyó que el factor con mayor asociación con la recurrencia de estos carcinomas es la profundidad de crecimiento del tumor y/o la invasión del tejido adiposo subcutáneo, conocida como espesor de Breslow medida en milímetros. El segundo factor con mayor asociación a la recurrencia es la invasión perineural y con especial enfoque en el diámetro del nervio afectado (27). En otro estudio realizado por Lubov J. se observó que la inmunosupresión juega un rol fundamental en el desarrollo de estos tumores, ya que aumenta la probabilidad de metástasis y disminuye la probabilidad de supervivencia a largo plazo. Esto último es más evidente en pacientes que reciben trasplantes de órganos sólidos. En pacientes que reciben un trasplante de riñón, el carcinoma espinocelular es el tumor más frecuente que puede desarrollarse y los pacientes poseen un 82% mayor probabilidad de desarrollar un tumor invasivo. Esta probabilidad está directamente relacionada con la cantidad y tipo de inmunosupresor que se está utilizando en el tratamiento, como también la cantidad de rayos uv que haya recibido el paciente antes del trasplante (28). Otro factor importante en el pronóstico es la cantidad de nódulos linfáticos afectados, comprobado por un estudio realizado por Forest V. donde se eligieron dos predictores de la tasa de supervivencia, que son el número de nódulos afectados y el tamaño de los mismos. Estos dos factores cuando se combinan ofrecen una excelente discriminación del estadio del tumor, ayudando a los profesionales de la salud a predecir el comportamiento del tumor (29).

## **PROTECCION Y PREVENCIÓN**

Una adecuada foto protección juega un papel fundamental en disminuir la incidencia de foto envejecimiento y foto carcinogénesis de la piel. En diversos países, como por ejemplo Australia, gracias a las campañas educativas realizadas por los consejos sobre el cáncer del gobierno se logró con el correr de los años, que la población general haya tomado conciencia sobre los efectos nocivos que producen los rayos uv. Como resultado la población ha empezado a tomar medidas para protegerse, las cuales incluyen:

- minimizar la exposición al sol, en especial desde las 10AM hasta las 4PM
- crear un ambiente que promueva la protección contra el sol, con el uso de dispositivos o estructuras que den sombra.
- utilizar ropa protectora, que tenga un factor de protección elevada y la tela este tejida firmemente.
- usar gorros y sombreros
- usar anteojos de sol
- uso de protectores solares con al menos SPF 30 con bloqueo de rayos UVA y UVB.
- evitar la exposición en camas solares o cabinas de secado de uñas.

## **PROTECTOR SOLAR**

El uso frecuente y adecuado de protector solar reduce el avance del foto envejecimiento precoz, la formación de queratosis actínicas, reduce la aparición de elastosis solar y la formación de neoplasias de la piel. La regulación de los protectores solares varía alrededor del mundo. En USA son regulados como drogas en una farmacia, en Australia son regulados como drogas terapéuticas y en Europa se regulan como cosméticos. USA es el país con menos y Europa y Australia con los mayores filtros UV a su disposición a la hora de fabricar los protectores solares. Como los fabricantes de protectores solares en US no poseen acceso a los filtros UV disponibles en otras partes del mundo, existe la preocupación de que estos protectores solares no puedan ofrecer una protección UV de amplio espectro comparable con productos de otras partes del mundo. Esto último fue puesto en evidencia en un estudio publicado por Wang S. donde se evaluaron 20 protectores solares de amplio espectro de USA, de los cuales solo 11 cumplían con los estándares para cumplir con la definición de "amplio espectro" (30). En un estudio realizado por Burnett M. se vio que existe una reducción del 35% en la incidencia de carcinoma espinocelular y una reducción del 50% en la reducción de melanomas cuando se utiliza protector solar a la hora de estar en contacto con los rayos UV (31). En otro estudio llevado a cabo por Green C. en Australia, en un grupo de 161 personas seleccionadas al azar, se crearon dos grupos, de los cuales a uno de ellos se le dio protector solar SPF 16 gratis y se les solicitó que se lo aplique cada mañana en cabeza, cuello y extremidades, mientras que al otro grupo no se les proporcionó protector solar y se les indicó que se coloque protector como lo harían normalmente. Al concluir el estudio, se vio que 11 personas en el grupo con protector solar gratis y 22 personas en el grupo sin protector gratis desarrollaron melanoma, llegando a la conclusión de que la probabilidad desarrollar un melanoma se reduce en un 50% al utilizar protector solar diariamente (32). Otro estudio realizado por Seite S. donde individuos entre 20 y 35 años son expuestos a rayos UV y se les indica la utilización de protector solar. En los resultados, se puede evidenciar una reducción de los efectos del foto envejecimiento, en especial con una importante reducción de la elastosis

solar (33). Un estudio realizado por Moyal D. concluyó, que los protectores solares de amplio espectro ofrecen mejor protección frente a la inmunosupresión generada por los rayos UV. A su vez este estudio determinó, que el SPF de los protectores solares solamente confiere protección frente a las quemaduras solares, pero no contra la inmunosupresión, ya que para poder proteger efectivamente frente a este último debería poseer un factor protector frente a UVA (34). En un estudio llevado a cabo por Kuhn A. concluyó que la utilización de protectores solares de amplio espectro puede evitar las lesiones de la piel en los distintos subtipos de lupus eritematoso. Se utilizaron 25 pacientes con antecedentes médicos de lupus foto sensible y se los irradió con rayos UVA y UVB a diario por 3 días. Con la utilización del protector solar, ninguno de los 25 pacientes desarrolló lesiones en la piel (35).

## **VESTIMENTA**

Otro método utilizado por las personas es el uso de vestimenta para protegerse del sol. A nivel mundial existen una variedad de métodos y estándares para rotular la ropa según el nivel de foto protección. El problema está en que ninguno de estos métodos son de carácter obligatorio sobre los fabricantes de ropa, dejando a la población general sin saber cuáles son las prendas con mejor protección. En el caso de Australia, la transmisión de rayos UV a través de la ropa y telas ha sido estudiada en profundidad, desarrollándose un concepto que cuantifica esta protección y se denomina factor de protección o UPF. Vestimenta con valores de UPF entre 15-25 proveen buena protección contra rayos UV, mientras que valores entre 25-39 y 40-50 proveen muy buena protección y protección excelente, respectivamente. El concepto de UPF es distinto del SPF utilizado para describir los efectos "in vivo" de los rayos UV sobre la piel. Otro concepto importante a destacar es que el UPF se refiere al grado de protección frente a rayos UV provenientes del sol y no de fuentes artificiales. Existen muchos factores que influyen sobre el grado de protección de la ropa, estos son: la construcción de la prenda, el color (las prendas negras absorben mejor la radiación uv), peso, tensión de la tela y el agua (cuando la prenda se moja absorbe menos rayos uv) (36).

## **EXPOSICION OCCUPACIONAL**

Existen en la actualidad trabajos donde el personal está expuesto a distintas cantidades de radiación UV, ya sea de manera aguda o de manera crónica, lo cual aumenta las probabilidades de desarrollar cáncer a lo largo de los años. Los estudios muchas veces utilizan diferentes definiciones para lo que se considera trabajadores expuestos a rayos UV, pero generalmente personas cuyos trabajos les exige estar afuera se consideran de mayor riesgo. Ejemplos de estos trabajos son: trabajadores de construcción, granjeros, viticultores, horticultura, leñadores, pescadores, paisajistas, etc. En ciertos países, existen leyes diseñadas para proteger a los trabajadores de cantidades excesivas de radiación UV utilizando distintos medios de protección. En cuanto a la exposición a radiación UV artificial en el trabajo existe un valor límite que se puede recibir, en la Argentina este valor es de 1mSv por año y de 20 mSv anuales promediados en 5 años consecutivos (100 mSv en 5 años), no pudiendo excederse los 50 mSv en ninguno de los años individuales, en caso de trabajadores del sector nuclear. Existen diversos métodos para poder reducir o minimizar la cantidad de radiación a la que los trabajadores están expuestos, estas incluyen: el uso de vestimenta y

accesorios fotoprotectores, uso de cremas protectoras solares, planificar los turnos de los trabajadores para evitar exposición al fuerte sol del mediodía, uso de sombra. En un trabajo publicado por Radespiel-Tröger M se comparó la exposición a rayos UV provenientes del sol entre personas que trabajan afuera con otros que trabajan adentro y se vio que los trabajadores que pasan más tiempo afuera tienen una mayor probabilidad de desarrollar carcinomas espinocelulares a lo largo de los años (37). En otro estudio realizado por Pelucchi C. se reportó en trabajadores con alta exposición a rayos UV solares en el trabajo un elevado riesgo de desarrollar carcinomas basocelulares en la región de la cabeza y el cuello (38).

## **DISCUSION**

Los principales hallazgos de esta revisión sistémica fueron un grupo extenso y heterogéneo de patologías que pueden ser exacerbadas o iniciadas por la exposición crónica a rayos UV. Los rayos UV, ya sean UVA o UVB poseen efectos biológicos sobre nuestra piel, los cuales pueden ser agudos como el eritema, el bronceado, inmunosupresión, daño a nivel del ADN, activación de moléculas anti oxidantes y formación de vitamina D, como también de efectos crónicos como el foto envejecimiento y la foto carcinogénesis.

Además de los efectos a corto y largo plazo que posee la radiación UV, es un poderoso desencadenante o "gatillo" de muchas enfermedades que poseen un fuerte componente inmunológico, como son por ejemplo el lupus eritematoso sistémico o la rosácea.

Las lesiones pre tumorales o pre malignas son los pasos previos al desarrollo de un tumor de piel maligno, es por esta razón que se les debe una especial atención por parte de los dermatólogos, pero también de los médicos generales. Ya que muchas neoplasias de piel son totalmente curables, ya sea por cirugía u otro método, es importante detectar estas lesiones a tiempo para poder establecer un tratamiento precoz adecuado y de esa manera mejorar la sobrevida. En caso de las queratosis actínicas, se sabe que estas pueden formar un carcinoma espinocelular, es por esta razón que todas deben ser tratadas.

Los tumores de piel son las neoplasias más frecuentes en personas de piel clara, donde destacan el melanoma, el carcinoma espinocelular y el carcinoma basocelular. En un estudio realizado por Narayanan D. se determinó la relación entre los rayos UV y la foto carcinogénesis. Este fenómeno se explica porque la radiación UV causa lesiones celulares directas como es el daño del ADN (formando dímeros de ciclobutano pirimidina), inmunosupresión, estrés oxidativo, respuesta inflamatoria y mutación de genes supresores de tumores como el P53. Este último es fundamental para la reparación del ADN y para inducir la apoptosis en células que han acumulado un gran número de mutaciones en su código genético (39). En cuanto a la prevención, se ha demostrado que los protectores solares reducen el foto envejecimiento y foto carcinogénesis producto de la exposición a rayos UV. Estos beneficios solo son posibles si las personas utilizan de manera regular y adecuadamente el protector. Es por esta razón que los dermatólogos y los profesionales de la salud deben promocionar su correcto uso. Es necesario aplicar una buena cantidad y de manera uniforme en las zonas más expuestas al sol, como la cara, orejas, espalda y antebrazos, en lo posible cada 2 horas si uno se encuentra afuera. Las guías de la American

Academy of Dermatologists (AAD) recomiendan a la hora de comprar un protector solar, es que estos sean de amplio espectro (SPF de 30 o superior) y que posean resistencia al agua.

## **CONCLUSIÓN**

Los rayos UV de fuentes naturales o artificiales poseen la capacidad de producir cambios biológicos importantes en nuestro organismo, desde efectos a corto plazo a efectos de largo plazo como el foto envejecimiento y foto carcinogénesis. Muchas patologías inmunológicamente mediadas como el lupus eritematoso sistémico o la rosácea son exacerbadas por la exposición a radiación UV, con la aparición de distintas lesiones elementales en zonas foto expuestas. La exposición crónica y sin protección a la radiación uv también puede llevar al desarrollo de lesiones pre malignas, donde existen cambios citológicos de las células afectadas y cambios moleculares como es el daño directo del ADN, la acumulación de mutaciones e inhibición de genes supresores de tumores. Si las lesiones pre malignas no se detectan a tiempo pueden llevar a la formación de neoplasias malignas de la piel, como es el melanoma, el carcinoma espinocelular y el carcinoma basocelular. Por estas razones es de vital importancia realizar campañas educativas para la población general, explicando los efectos nocivos de la radiación uv. Esto incluye promocionar el uso de protectores solares, evitar el sol en horarios del mediodía y el uso de vestimenta foto protectora. Estos métodos mencionados deben aplicarse en cualquier situación, ya sea que la persona se encuentre al aire libre bajo el sol o en contacto con fuentes artificiales de rayos uv en los lugares de trabajo.

## **Conflictos de Interés**

Los autores declaran no tener conflictos de interés, todas las fuentes fueron indicadas.

## Bibliografía

1. Effects of irradiance on UVA-induced skin aging. *J Dermatol Sci.* 2019 Apr;94(1):220-228. doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.03.005. Epub 2019 Mar 28.
2. Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004 Mar 15;195(3):298-308. doi: 10.1016/j.taap.2003.08.019.
3. The risk of ultraviolet radiation exposure from indoor lamps in lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2009 Feb;8(4):320-4. doi: 10.1016/j.autrev.2008.10.003. Epub 2008 Nov 6.
4. Cutaneous solar ultraviolet exposure and clinical aspects of photodamage. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012 Jun;78 Suppl 1:S9-S14. doi: 10.4103/0378-6323.97350.
5. Ultraviolet A radiation: its role in immunosuppression and carcinogenesis. *Semin Cutan Med Surg.* 2011 Dec;30(4):214-21. doi: 10.1016/j.sder.2011.08.002.
6. New insights in photoaging, UVA induced damage and skin types. *Exp Dermatol.* 2014 Oct;23 Suppl 1:7-12. doi: 10.1111/exd.12388.
7. Natural and sun-induced aging of human skin. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015 Jan 5;5(1):a015370. doi: 10.1101/cshperspect.a015370.
8. Ultraviolet radiation and cutaneous carcinogenesis. *Curr Probl Dermatol.* 2007;35:14-27. doi: 10.1159/000106407.
9. Skin cancer and solar UV radiation. *Eur J Cancer.* 1999 Dec;35(14):2003-9. doi: 10.1016/s0959-8049(99)00283-x.
10. Skin cancer incidence is highly associated with ultraviolet-B radiation history. *Int J Hyg Environ Health.* 2010 Sep;213(5):359-68. doi: 10.1016/j.ijheh.2010.06.006. Epub 2010 Jul 8.
11. UV-induced DNA damage and melanin content in human skin differing in racial/ethnic origin. *FASEB J.* 2003 Jun;17(9):1177-9. doi: 10.1096/fj.02-0865fje. Epub 2003 Apr 8.
12. Is the effect of smoking on rosacea still somewhat of a mystery?. *Cutan Ocul Toxicol.* 2016;35(2):110-4. doi: 10.3109/15569527.2015.1046184. Epub 2015 Jun 30.
13. Innate Immune Dysfunction in Rosacea Promotes Photosensitivity and Vascular Adhesion Molecule Expression. *J Invest Dermatol.* 2020 Mar;140(3):645-655.e6. doi: 10.1016/j.jid.2019.08.436. Epub 2019 Aug 29.
14. Hormonal, environmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1998 Oct;41(10):1714-24. doi: 10.1002/1529-0131(199810)41:10<1714::AID-ART3>3.0.CO;2-U.
15. Photosensitivity in lupus erythematosus. *Autoimmunity.* 2005 Nov;38(7):519-29. doi: 10.1080/08916930500285626.
16. Black light visualized solar lentigines on the shoulders and upper back are associated with objectively measured UVR exposure and cutaneous malignant melanoma. *Photochem Photobiol Sci.* 2015 Feb;14(2):481-7. doi: 10.1039/c4pp00332b.
17. Melasma: Updates and perspectives. *Exp Dermatol.* 2019 Jun;28(6):704-708. doi: 10.1111/exd.13844. Epub 2018 Dec 21.
18. Guidelines of care for the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Oct;85(4):e209-e233. doi: 10.1016/j.jaad.2021.02.082. Epub 2021 Apr 2.
19. Clinical Characteristics of Actinic Keratosis Associated with the Risk of Progression to Invasive Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2022 Oct 6;11(19):5899. doi: 10.3390/jcm11195899.
20. Melanocytic nevi. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011 Sep;9(9):723-34. doi: 10.1111/j.1610-0387.2011.07741.x. Epub 2011 Jul 15.
21. Modified ABC-point list of dermoscopy: A simplified and highly accurate dermoscopic algorithm for the diagnosis of cutaneous melanocytic lesions. *J Am Acad Dermatol.* 2003 May;48(5):672-8. doi: 10.1067/mjd.2003.282.
22. Surgical margins for lentigo maligna, 2004. *Arch Dermatol.* 2004 May;140(5):607-8. doi: 10.1001/archderm.140.5.607.
23. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. *J Invest Dermatol.* 2003 Jun;120(6):1087-93. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12246.x.
24. Incidence of cutaneous malignant melanoma by socioeconomic status in Canada: 1992-2006. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Dec 2;44:53. doi: 10.1186/s40463-015-0107-1.
25. Malignant melanoma: prevention, early detection, and treatment in the 21st century. *CA Cancer J Clin.* 2000 Jul-Aug;50(4):215-36; quiz 237-40. doi: 10.3322/canjclin.50.4.215.
26. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019 Feb;33(1):1-12. doi: 10.1016/j.hoc.2018.08.001.
27. Risk Factors for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Recurrence, Metastasis, and Disease-Specific Death: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2016 Apr;152(4):419-28. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.4994.
28. Prognostic factors of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021 Sep 7;50(1):54. doi: 10.1186/s40463-021-00529-7.
29. N1S3: a revised staging system for head and neck cutaneous squamous cell carcinoma with lymph node metastases: results of 2 Australian Cancer Centers. *Cancer.* 2010 Mar 1;116(5):1298-304. doi: 10.1002/cncr.24855.
30. Comparison of ultraviolet A light protection standards in the United States and European Union through in vitro measurements of commercially available sunscreens. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Jul;77(1):42-47. doi: 10.1016/j.jaad.2017.01.017. Epub 2017 Feb 24.
31. Sunscreens: obtaining adequate photoprotection. *Dermatol Ther.* 2012 May-Jun;25(3):244-51. doi: 10.1111/j.1529-8019.2012.01503.x.
32. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol.* 2011 Jan 20;29(3):257-63. doi: 10.1200/JCO.2010.28.7078. Epub 2010 Dec 6.
33. The benefit of daily photoprotection. *J Am Acad Dermatol.* 2008 May;58(5 Suppl 2):S160-6. doi: 10.1016/j.jaad.2007.04.036.
34. Broad-spectrum sunscreens provide better protection from solar ultraviolet-simulated radiation and natural sunlight-induced immunosuppression in human beings. *J Am Acad Dermatol.* 2008 May;58(5 Suppl 2):S149-54. doi: 10.1016/j.jaad.2007.04.035.
35. Photoprotective effects of a broad-spectrum sunscreen in ultraviolet-induced cutaneous lupus erythematosus: a randomized, vehicle-controlled, double-blind study. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jan;64(1):37-48. doi: 10.1016/j.jaad.2009.12.053.
36. Protection against solar ultraviolet radiation. *Mutat Res.* 1998 Nov 9;422(1):15-22. doi: 10.1016/s0027-5107(98)00181-x. Protection against solar ultraviolet radiation. *Mutat Res.* 1998 Nov 9;422(1):15-22. doi: 10.1016/s0027-5107(98)00181-x.
37. Outdoor work and skin cancer incidence: a registry-based study in Bavaria. *Int Arch Occup Environ Health.* 2009 Feb;82(3):357-63. doi:

10.1007/s00420-008-0342-0. Epub 2008 Jul 23.

38. Risk factors for histological types and anatomic sites of cutaneous basal-cell carcinoma: an italian case-control study. *J Invest Dermatol.* 2007 Apr;127(4):935-44. doi: 10.1038/sj.jid.5700598. Epub 2006 Oct 19.

39. Ultraviolet radiation and skin cancer. *Int J Dermatol.* 2010 Sep;49(9):978-86. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04474.x.