

LUCE SOLARE E FATTORI DI RISCHIO ONCOLOGICO CUTANEO

Pietro Santoianni

*Professore Emerito di Dermatologia
Docente nel Dottorato di Ricerca in Dermatologia Sperimentale
Dipartimento di Patologia sistematica, Sezione di Dermatologia
Università di Napoli Federico II
www.dermatologyresearch.it*

EFFETTI SU CELLULE IMMUNOCOMPETENTI E GENI ONCOSOPPRESSORI

Gli UV sono in grado di indurre modificazioni sia qualitative che quantitative delle cellule immunocompetenti, e possono alterare l'immunosorveglianza verso tumori cutanei. L'irradiazione ultravioletta stimola la secrezione, molto piccola allo stato normale, da parte dei cheratinociti, di citochine e fattori di crescita che intervengono sulle cellule immunocompetenti; nonché, da proopiomelanocortina (precursore di peptidi melanotropi, corticotropi e oppioidi) di alfa-MSH e ACTH, peptidi anche mediatori di immunomodulazione. In particolare l'alfa-MSH, attivo nella flogosi e nella risposta immune, attraverso: modulazione del rilascio di Ig E dai monociti del sangue periferico, down-regulation della produzione di interferon-gamma dai linfociti, e induzione della produzione di IL-10.

L'UVB attiva anche nella cute i recettori dell'alfa-MSH e peptidi derivati da proopiomelanocortina, influenzando la melanogenesi.

Fattori di crescita e citochine risultano possibili agenti di mutagenesi o sottoespressione di diversi geni soppressori delle cellule del melanoma umano. Le alterazioni nella funzione di geni soppressori (l'NF1, il gene nm23, il gene che codifica per la Mn-SOD ed un protooncogene che codifica per un recettore per la tirosina chinasi) condurrebbero alla perdita di espressione di alcuni regolatori della crescita e ad una diminuita o assente risposta dei melanociti o delle cellule del melanoma a diversi inibitori della crescita (tra cui l'IL-6, il TGF-beta, l'oncostatina M). Non è certo che le mutazioni dovute ad UVB e geni oncosoppressori, comprendano il gene p53; sarebbe coinvolto un altro oncosoppressore, il CDKN2.

L'immunomodulazione indotta da UV può anche essere collegata al passaggio, prodotto nell'epidermide sotto l'azione degli UV, dalla forma trans alla forma cis dell'acido urocanico (responsabile delle modificazioni funzionali delle cellule di Langerhans, di una diminuzione di IL-1 alla superficie dei cheratinociti e della comparsa di linfociti T8). Gli effetti della immunomodulazione sono tuttavia regolati dalla suscettibilità genetica.

FATTORI DI RISCHIO DI ALTERAZIONI PRECANCEROSE ED EPITELIOMI

Nella valutazione delle monografie IARC la radiazione solare è indicata come cancerogeno del gruppo 1: per epitelomi e melanoma" la distribuzione geografica, fenotipica e corporea dei tumori cutanei è consistente con il ruolo causale della luce solare". Per gli epitelomi spinocellulari il rischio è correlato all'esposizione cumulativa. Risulta associato: a) ad esposizioni elevate e croniche (cumulazione su lunghi periodi di esposizioni intense; b) alle caratteristiche fenotipiche, con rischio più elevato per i soggetti a pelle chiara e capelli rossi. In diversi ampi studi la curva riguardante l'epitelioma spinocellulare inizia a dosi cumulative molto elevate, con incremento che prosegue esponenzialmente. Con l'aumentare delle ore di fotoesposizione aumenta fino a raggiungere un rischio 8 - 9 volte maggiore per i soggetti con valori di esposizione corrispondenti alla durata di una intera vita lavorativa all'aperto.

Alcuni dei soggetti più esposti al rischio di epitelomi sono infatti quelli ad attività lavorative svolte con continuità per molti anni all'aperto (contadini, marinai, etc.) con conseguente esposizione cronica ai raggi ultravioletti.

Oltre agli effetti cumulativi della intensità e durata della irradiazione hanno un ruolo principale altri fattori specifici. La pigmentazione cutanea è elemento determinante influenzando la

immunomodulazione UV-indotta: importanti risultano pertanto i fattori che regolano la pigmentazione costituzionale, variamente correlati tra loro, e influenzanti d'altra parte la fotosensibilità. Un ruolo significativo sembra debba essere assegnato all'acido urocanico. Questo costituente dello strato corneo assorbe la radiazione ultravioletta ma non costituisce un elemento di fotoprotezione, come ritenuto inizialmente. In seguito ad irradiazione UV si ha formazione dall'acido trans-urocanico di acido cis-urocanico. che in seguito ad irradiazione UV, innesca attività di immunomodulazione ed è coinvolto nella inibizione della immunità tumorale. Il cis-UCA inibisce la capacità delle cellule di Langerhans nella risposta immunitaria tumorale (attività a sua volta inibita da interleuchina 12).

La formazione di cis-urocanico è correlata, oltre che all'irradiazione, al livello di pigmentazione costituzionale. E'più alta nei soggetti a cute chiara; nel fototipo I si ha più elevata isomerizzazione e produzione rispetto ai fototipi III e IV(27). La produzione di UCA decresce con l'età; nei bambini rispetto agli adulti è maggiore il contenuto di UCA totale. La cute fotoesposta forma più cis-UCA nei bambini e nei soggetti a pelle chiara. E'ipotizzabile pertanto che per questo siano a più alto rischio di immunodepressione UV-indotta. Le concentrazioni di UCA e dei suoi isomeri non sono risultate tuttavia correlate con un aumentato rischio di degenerazione cancerosa, in uno studio su pazienti affetti da epitelomi: la formazione di cis-UCA in seguito ad irradiazione è di breve durata e pertanto non apprezzabile dopo tempo dalla irradiazione. Il livello di cis-UCA costituisce un marker di recenti esposizioni solari, che ritorna a valori normali in uno - due settimane. Il cis-UCA formato in seguito ad irradiazione UV potrebbe svolgere un ruolo solo nella fase di promozione della neoplasia in seguito ad irradiazione.

Il basalioma invece presenta profili di rischio non correlati ad elevati livelli di esposizione cronica. Risulta associato con esposizioni di durata relativamente breve(quali si hanno ad esempio in occasioni ricreative) e con valori cumulati di esposizione relativamente bassi. L'andamento a lieve parabola della curva dose-risposta osservabile in alcuni studi dimostra, con esposizione cumulata, a dosi intermedie aumento di rischio che alle dosi maggiori tende a diminuire. Andamento passibile di interpretazioni diverse: un effetto "protettivo" delle dosi ulteriori di esposizione, per la comparsa di abbronzatura e ispessimento dello strato corneo (in accordo con i concetti di fotoprotezione per quei soggetti che, capaci di buona abbronzatura, si espongono per lunghi periodi (ved. avanti); o la scarsa importanza della esposizione cumulata, e il rilievo viceversa di esposizioni acute-intermittenti ripetute, per questo tumore a diversa istogenesi rispetto allo spinalioma; o anche l'intervento nel tempo di una migliore difesa dal danno solare.

FOTOPROTEZIONE DAL RISCHIO ONCOLOGICO NELLE DIVERSE ETÀ E DOPO TRATTAMENTO

Poiché lo spinalioma è legato ad un fotodanno cumulativo, ulteriori esposizioni in un soggetto fotosensibile è da ritenere possano far passare cloni cellulari presenti in altre aree cutanee fotoesposte dalla fase di iniziazione o promozione (ancora reversibili) a quella di progressione (irreversibile). Pertanto, nei pazienti trattati per carcinoma squamocellulare in linea generale rimane opportuna la fotoprotezione successiva perché la dose cumulativa di radiazione cui il paziente può essere esposto negli anni successivi può indurre le successive tappe della carcinogenesi in cellule già "iniziate" nell'infanzia-adolescenza.

D'altra parte vi sono alcune osservazioni che rendono meno imperativo questo concetto. Lo sviluppo nell'età adulta-senile di spinalioma risulta - in soggetti a cute particolarmente sensibile - preceduta da significativa esposizione attinica in età giovanile (Robertson); e se una adeguata fotoprotezione nei primi 18 anni di vita non è stata realizzata, risulterebbe non utile attuarla in tale età (Nylor). Dopo l'applicazione di filtro solare per 2 anni, pazienti con cheratosi attiniche o con epitelomi hanno presentato un numero inferiore di cheratosi attiniche rispetto al gruppo controllo ma non riduzione nel numero dei tumori. Tenendo presente questi elementi può essere consigliata fotoprotezione attenta fino all'età adulta-senile (40-60 anni), e non necessaria nei pazienti con età 60-80 anni e oltre, poiché determinante appunto è la dose cumulativa già ricevuta.

Tuttavia nei soggetti trattati per carcinoma squamocellulare, con storia di intensa esposizione nell'età infantile-giovanile ed elevata fotosensibilità (fototipo I e II), è necessaria fotoprotezione attenta anche nella avanzata fascia di età.

In particolare dopo trattamento (chirurgico, crioterapico, etc.) possono essere proposte

modalità di fotoprotezione nei tempi successivi diverse a seconda di variabili legate a: età del paziente, tipo di neoplasia e sua sede, storia naturale del tumore, fototipo e storia soggettiva di fotoesposizione; e può essere considerata come opportuna una fotoprotezione modulata in funzione di questi elementi.

FATTORI DI RISCHIO DEL MELANOMA CUTANEO

In popolazioni omogenee e prevalentemente di pelle chiara l'incidenza del melanoma cutaneo (MC) tende ad aumentare avvicinandosi all'equatore, per una maggiore esposizione ad una più intensa irradiazione solare, con ruolo centrale delle radiazioni ultraviolette (290-400 nm).

Come sopra riportato principali fattori della trasformazione del melanocita sono la mancata riparazione dei fotoprodotti del DNA, le alterazioni delle funzioni immunologiche e le modificazioni geniche che lo rendono resistente all'azione degli inibitori della crescita. Inoltre, in seguito ad irradiazione UV le cellule di melanoma (ma non i melanociti normali), esprimono recettori per il fattore di crescita per le cellule endoteliali (VPF), fattore di permeabilità vascolare angiogenetico promuovente la progressione del melanoma.

L'UV lungo ha effetti specifici e potenzia gli effetti dell'UVB, come è supportato da numerose evidenze. Favorisce la formazione di precursori del melanoma e melanoma in modelli animali: induce in melanociti umani in coltura alterazioni del DNA, riferibili a melanina e prodotti intermedi della melanina, con danno mitocondriale e apoptosi. Inoltre studi epidemiologici hanno riportato aumento dei melanomi in soggetti frequentemente esposti ad UVA per abbronzatura artificiale o PUVA.

Tuttavia le evidenze cliniche e biologiche dimostrano l'interazione dei fattori ambientali con quelli genetici.

Ruolo delle modalità di esposizione solare

Nel rapporto tra melanoma ed esposizione solare, rivestono un ruolo importante l'intensità della radiazione recepita e le modalità di esposizione. L'incidenza maggiore di MC si osserva nelle popolazioni con cute chiara residenti in aree dove la irradiazione solare è particolarmente intensa (Australia, Nuova Zelanda, Hawaii, California, etc.) (alcune incongruenze rilevabili in rapporto alla latitudine, nel nord e sud dell'Australia, tra costa ed interno del paese, e tra nord e sud d'Europa, sono ritenute spiegabili con la predisposizione individuale, la intensità e frequenza di esposizione al sole, nonché con altri fattori come l'ambiente di lavoro e lo stato socio-economico).

Vi è evidente correlazione fra esposizioni solari acute-intermittenti e rischio di melanoma: i soggetti a maggior rischio sono quelli che si espongono al sole in maniera intermittente ed occasionale. Pertanto: esposizione acuta (ustione solare), piuttosto che cronica; favorente questa soprattutto i tumori cutanei non-melanoma.

Anche il rischio occupazionale risulterebbe correlato con storia individuale di scottature solari, mentre l'esposizione occupazionale continuativa non risulterebbe un fattore di rischio; anzi potrebbe costituire fattore di protezione.

Esposizione solare ed età

Particolarmente significativo è la maggiore incidenza di melanoma in soggetti che durante l'infanzia hanno subito numerose ustioni solari (dato che giustifica le attuali campagne di prevenzione). In studi caso-controllo, l'80% delle scottature avvenute prima dei 20 anni di vita era significativamente associato a melanoma, contro solo il 17% nella vita adulta; come confermato anche da alcuni studi italiani. A parità di fototipo, persone emigrate dall'Europa in Australia prima dei 15 anni di età hanno un rischio per melanoma (o basalioma) simile a quello dei nati in Australia, mentre coloro che vi giungono dopo i 20-30 anni di età hanno un rischio di 2/3 inferiore. Quindi le scottature verificatesi precocemente nella vita sarebbero le più significative.

Sede cutanea esposta

Oggetto di valutazione sono le variazioni in rapporto alla sede anatomica. Mentre i tumori del viso sarebbero circa raddoppiati negli ultimi 20 anni, quelli del tronco e delle estremità inferiori di circa 8 volte. Da mettere in relazione alla più frequente esposizione solare anche variazioni nei due sessi: la più alta densità si osserverebbe a livello del cuoio capelluto e dei padiglioni

auricolari nel maschio ed a livello delle gambe nella donna.

L'esposizione solare intermittente di aree di cute solitamente non esposte sembra possa essere determinante nella genesi del melanoma a diffusione superficiale, che presenterebbe un profilo di rischio differente rispetto al melanoma a tipo lentigo maligna. Sono in accordo: la localizzazione frequente di questa varietà al tronco ed agli arti, l'associazione con professioni che non prevedono l'abituale esposizione alla luce solare, l'associazione consistente con una storia di ripetute ustioni solari soprattutto in età infantile, il possibile effetto protettivo di esposizione solare protratta nel corso della vita. A differenza del melanoma a diffusione superficiale, il melanoma a tipo lentigo maligna, localizzato più spesso in aree normalmente fotoesposte, potrebbe presentare relazione anche con l'esposizione solare cumulativa.

I soggetti a rischio di MC

Il rischio relativo è più alto negli individui con cute chiara, occhi azzurri e capelli biondi-rossi; in alcuni studi tra 1,5 e 2 volte maggiore rispetto agli individui con cute scura, occhi marroni-neri, capelli neri.

La tendenza alla comparsa facile di eritema non seguito da pigmentazione dopo esposizione solare è associata con il rischio di melanoma; che pertanto aumenta, con l'incremento delle esposizioni, in coloro che si abbronzano poco.

Già in uno studio non più recente che combinava in un indice «sintetico» le variabili pigmentarie con le modalità di reazione al sole e distinguente individui «sensibili» e «resistenti» alla luce solare, la storia di esposizione solare protratta era associata con il rischio di melanoma nei soggetti classificati come «sensibili» (rischio relativo pari a 6,4) ma non in quelli «resistenti» (rischio relativo pari a 0,3). Il dato veniva interpretato come sviluppo da parte di questi di una pigmentazione fotoprotettiva.

Scarsa capacità di pigmentazione e di abbronzatura e colore della pelle chiara sono state evidenziate ancora in recenti studi, indicanti elevato rischio in adolescenti con scarsa o nulla abbronzatura anche dopo prolungata esposizione solare, e storia familiare di melanoma.

I fattori che intervengono, - oltre alla durata delle esposizioni solari ed all'intensità della radiazione solare -, sono costituiti pertanto dal tipo di carnagione e dalle modalità reattive che caratterizzano quello che è definito fototipo: i soggetti più a rischio, con l'incremento del numero di ore trascorse al sole, sono quelli a fototipo I e II, rischio che aumenterebbe poco o nulla per i fototipi III e IV.

L'influenza dell'esposizione nell'infanzia sarebbe modificata dalla capacità di pigmentazione, in uno studio valutante proprio elementi costituzionali: i soggetti capaci di una buona abbronzatura sarebbero più protetti con l'aumento dell'esposizione. Le esposizioni solari durante l'infanzia costituirebbero elemento di protezione nei soggetti che si abbronzano meglio.

La capacità di pigmentazione riveste pertanto un ruolo fotoprotettivo ed elemento rilevante di protezione naturale. Considerazione che ha portato in primo piano proprio gli studi sui fattori di pigmentazione e sui meccanismi di regolazione e alla ricerca e individuazione degli elementi in causa.

Caratteristiche fenotipiche e di pigmentazione

Da quanto sopra riportato deriva che i fattori che regolano la pigmentazione cutanea e le sue caratteristiche hanno un ruolo principale non solo per quel che concerne la fotosensibilità, ma anche per il rischio di melanoma.

La valutazione delle caratteristiche fenotipiche (colore della carnagione, etc.) costituisce un criterio significativo; tuttavia individui con alcune caratteristiche fenotipiche simili presentano differente suscettibilità ai danni attinici. Il tipo di cute non costituisce un predittore accurato di fotosensibilità. Questi soggetti tuttavia presentano differenti tipi e livelli di melanina e alcuni studi hanno evidenziato che la reattività cutanea alle radiazioni UV presenta un miglior accordo con le caratteristiche fenotipiche determinate mediante l'analisi delle melanine.

Alla diversità molecolare dei pigmenti melanici corrisponderebbe una diversa attività fotobiologica. Diversità molecolare rappresentata dai diversi polimeri precursori, che portano alla formazione di melanine e feomelanine e di diversi prodotti di modificazione ossidativi. Nei vari tipi di melanine alle differenti proprietà fisico-chimiche non corrispondono identiche proprietà fotobiologiche.

E' stata trovata correlazione tra sensibilità all'ultravioletto (valutata con la MED) e rapporto

eumelanine / feomelanine. La sensibilità ad ultravioletto è maggiore quando cresce il rapporto tra eumelanine e feomelanine.

In particolare una alta sensibilità ad UV (valutata con MED) sembra accompagnarsi ad una elevata presenza di un marker feomelanico (6-2-amino-2-carbossietil-2-carbossi-4-idrossibenzotiazolo) che potrebbe rappresentare un marker biogenetico della sensibilità all'ultravioletto. Altri marker di feomelanine in studio sono : TTCA e BTCA. Il rapporto feomelanine-eumelanine sembra costituire un parametro indice di fotosensibilità e di probabile rischio per sviluppo sia di epitelomi che del melanoma cutaneo. L'identificazione del tipo e del livello delle diverse melanine potrebbe rappresentare uno strumento efficace per la individuazione dei soggetti a rischio. La microanalisi dei vari tipi di melanine, effettuabile su capelli, può fornire dati espressione di rischio di danno attinico o della possibilità di comparsa di epitelomi o di melanoma.

In conclusione: nella relazione complessa tra esposizione solare e rischio di melanoma rappresentano fattori principali: a) la suscettibilità individuale agli UV derivante da fattori di pigmentazione e caratteristiche cutanee; b) il pattern di esposizione solare. Risultano pertanto significativi: fototipo, scottature prima dell'età di 15 anni, partecipazione a sport in esterno, mentre l'occupazione lavorativa al sole non costituirebbe fattore di rischio. I fattori genetici sono di fondamentale rilievo ("iperattività" geneticamente predisposta del sistema melanocitario), come indicato dalle rare famiglie ad alta tendenza a sviluppare melanomi: in queste non risulterebbe associazione con la esposizione solare.

Nella individuazione dei soggetti a rischio, questo appare associato alle principali caratteristiche di pigmentazione, e l'identificazione del tipo e del livello di melanine (eumelanine, ossimelanine e feomelanine e loro rapporto) appare in prospettiva uno strumento più efficace di valutazione rispetto a quella del fototipo. Ulteriori dati, d'altra parte, dovranno essere acquisiti per meglio definire le lunghezze d'onda in causa e le interrelazioni fra di esse.

Per il melanoma il rischio relativo è anche connesso con il numero dei nevi melanocitici. Questo rapporto tuttavia non è facilmente determinabile, perché i nevi oltre che una caratteristica fenotipica ereditaria risulterebbero a loro volta anche connessi con la fotoesposizione o da essa attivati. Vi sono evidenze dell'associazione con ripetute esposizioni intermittenti e scottature solari, e di riduzione del rischio con prolungate esposizioni occupazionali.