

MELANOMA E SOLE: FATTORI DI RISCHIO

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*

L'associazione sole/melanoma cutaneo è risultata da numerose osservazioni. Quasi tutti gli studi pubblicati indicano l'esposizione solare come il maggior fattore di rischio per il MC e il ruolo centrale delle radiazioni ultraviolette solari (290-400 nm). Principali fattori della trasformazione del melanocita sono la mancata riparazione dei fotoprodotti del DNA danneggiato, la formazione di radicali liberi con alterazioni delle funzioni immunologiche e modificazioni geniche che lo rendono resistente all'azione degli inibitori della crescita. Evidenze cliniche e biologiche depongono in maniera consistente a favore dell' interazione di fattori genetici con quelli ambientali.

RUOLO DI UVB E UVA

Lo spettro d'azione dell'UVB (290-320 = nm) è fondamentalmente simile a quello dell'eritema, con azione diretta sul DNA ed effetti indiretti.

Sono emersi dati a favore di un rilevante ruolo dell'UVA nella genesi del melanoma: l'UV lungo (UVA = 320-400 nm) ha effetti specifici e potenzia gli effetti dell'UVB. Il ruolo dell'UVA è stato a lungo sottostimato, essendo poco assorbito dalle proteine e dagli acidi nucleici, e per lo scarso eritema indotto gli effetti sono apparsi a lungo irrilevanti. L'importanza dell' UVA nella origine del melanoma è supportata da numerose evidenze. L'UVA causa danno del DNA indirettamente attraverso la formazione di diverse specie radicaliche dell'ossigeno; induce mutazioni in cellule coltivate; favorisce la formazione in modelli animali di precursori del melanoma e melanoma; induce immunosoppressione in condizioni sperimentali. Inoltre, in melanociti umani in cultura alterazioni del DNA sono date da irradiazione UVA, riferibili a melanina e prodotti intermedi della melanina con danno mitocondriale e apoptosi. UVA e luce visibile provocano danno ossidativo del DNA in fibroblasti umani in cultura. Studi epidemiologici hanno riportato aumento dei melanomi in soggetti frequentemente esposti ad UVA per abbronzatura artificiale o PUVA.

Il ruolo dell'UVA può essere rilevante poiché oltre il 90% della energia della radiazione solare che raggiunge la terra è costituita da UVA, mentre solo il 5-10% è rappresentato da UVB; l'UVA penetra più profondamente nella cute; una percentuale di UVA della radiazione solare che raggiunge la cute pari a circa 20-50% raggiunge i melanociti, mentre una percentuale

minore (circa 10%) della radiazione UVB raggiunge le assise più profonde. Inoltre: la radiazione UVA attraversa le vetrate, laddove l'UVB ne è bloccata. Attraverso l'abbigliamento in cotone passa più UVA che UVB.

EFFETTI DELL'UV

Gli UVB hanno una azione diretta sul DNA provocando mutazioni attraverso la formazione di legami covalenti o ponti tra basi pirimidiniche adiacenti e trasformazione delle citosine adiacenti in timine. Questo tipo di mutazione è prodotta solo dall'UV.

Bersaglio molecolare dei radicali liberi sono i lipidi di membrana, che subiscono perossidazione, le proteine enzimatiche e il DNA stesso.

Gli UV sono in grado di indurre modificazioni sia qualitative che quantitative delle cellule immunocompetenti; protocolli sperimentali mostrano che gli UV possono alterare l'immunosorveglianza verso i 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 prooppiomelanocortina (precursore di peptidi melanotropi, corticotropi e oppioidi), di alfa-MSH e ACTH, peptidi anche mediatori della immunomodulazione. L'UVB attiva recettori dell'alfa-MSH e peptidi prooppiomelanocortina-derivati, influenzando la melanogenesi nella cute.

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 condurrebbero alla perdita di espressione di alcuni regolatori della crescita e a una diminuita o assente risposta dei melanociti o delle cellule del melanoma a diversi inibitori della crescita. Per quanto riguarda mutazioni dovute ad UVB e geni oncosoppressori vi sarebbe correlazione con mutazioni di p53 e CDKN2.

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'immunosoppressione indotta da UV può anche essere collegata al passaggio, prodotto dall'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 dai cheratinociti e della comparsa di linfociti T8).

MODALITA' DI ESPOSIZIONE

E' stata rilevata una evidente correlazione fra esposizioni solari acute-intermittenti e rischio di melanoma. Sembra acquisire importanza fondamentale l'esposizione acuta (ustione solare),

piuttosto che l'esposizione cronica (favorente questa soprattutto i tumori cutanei non-melanoma), capace anzi di ridurre il rischio di melanoma.

I soggetti a maggior rischio di melanoma sono quelli che si espongono al sole in maniera intermittente ed occasionale, mentre i soggetti più esposti al rischio di epitelomi sono quelli ad attività lavorative all'aperto (contadini, marinai, etc.), con conseguente esposizione cronica ai raggi ultravioletti. Anche il rischio occupazionale risulterebbe correlato con la storia di scottature solari, mentre l'esposizione occupazionale continuativa non risulterebbe un fattore di rischio; anzi secondo qualche autore può essere un fattore di protezione.

SEDE E PATTERN DI ESPOSIZIONE

Nel rapporto tra melanoma ed esposizione solare, giocano un ruolo importante pertanto le modalità di esposizione e l'intensità della radiazione percepita. Di particolare interesse sono le variazioni in funzione della sede anatomica. Mentre i tumori del viso sono circa raddoppiati negli ultimi 20 anni, i tumori del tronco e delle estremità inferiori sono aumentati di circa 8 volte. Sarebbero da mettere in relazione alla più frequente esposizione solare anche variazioni descritte nei due sessi: la più alta densità si osserva a livello del cuoio capelluto e dei padiglioni auricolari nel maschio ed a livello delle gambe nella donna.

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

RUOLO DELLE ESPOSIZIONI NELLE DIVERSE ETÀ

Per ciò che riguarda il periodo della vita in cui si è ricevuta la massima fotoesposizione, è particolarmente significativo il dato di una maggiore incidenza di melanoma in soggetti che durante l'infanzia hanno subito numerose ustioni solari. (Cosa 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, mentre solo il 17% di scottature avvenute nella vita adulta era altrettanto significativamente associato a melanoma. A parità di

fototipo, persone emigrate dall'Europa in Australia prima dei 15 anni di età hanno mostrato rischio per melanoma o basalioma simile a quello dei nati in Australia, mentre coloro che vi sono giunti dopo i 20-30 anni di età hanno avuto un rischio di 2/3 inferiore. Le scottature verificatesi più precocemente nella vita sarebbero pertanto le più significative.

I SOGGETTI A RISCHIO

I tassi di incidenza maggiori nella razza bianca si osservano nelle popolazioni con cute particolarmente chiara, residenti in aree dove la irradiazione solare è particolarmente intensa (Australia, Nuova Zelanda, Hawaii, California, etc.). Incongruenze rilevate sull'incidenza in rapporto alla latitudine, nel nord e sud dell' Australia, tra costa ed interno del paese, tra nord e sud d' Europa, con alcuni i paradossi, sono da spiegarsi 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.

I fattori che intervengono, oltre alla durata delle esposizioni solari ed all' intensità della irradiazione solare in rapporto alla situazione geografica, sono costituiti dal tipo di carnagione e dal fototipo.

Il rischio relativo, negli individui con cute chiara, occhi azzurri e capelli biondi-rossi, risulta in alcuni studi variabile tra 1,5 e 2,0 nel confronto con gli 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 in molti studi con il rischio di melanoma, che pertanto aumenterebbe con l'incremento delle esposizioni in coloro che si abbronzano poco. I soggetti più a rischio con l'incremento del numero di ore trascorse al sole sono pertanto quelli a fototipo I e II, rischio che aumenterebbe poco o nulla per i fototipi III e IV.

Scarsa capacità di pigmentazione e abbronzatura e colore della pelle chiara sono state anche evidenziate in recenti studi. Elevato fattore di rischio in adolescenti è stato rilevato essere la scarsa o nulla abbronzatura anche dopo prolungata esposizione solare, insieme a storia familiare di melanoma.

In uno studio da cui risultano in primo piano elementi costituzionali, risulterebbe che l'influenza dell' esposizione solare nell'infanzia sul rischio relativo sarebbe modificata dalla capacità di pigmentazione: i soggetti capaci di una buona abbronzatura sarebbero più protetti con l'aumento dell'esposizione; e le esposizioni solari durante l' infanzia costituirebbero elemento di protezione nei soggetti che si abbronzano meglio.

I fattori che regolano la pigmentazione cutanea sembrano avere pertanto un ruolo principale. Tali fattori sono, di fatto, strettamente correlati tra loro e con le modalità di reazione al sole. In uno studio, un indice «sintetico» che combinava le variabili pigmentarie con le modalità di reazione al sole veniva impiegato per distinguere 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), poiché questi sviluppano una pigmentazione fotoprotettiva .

In sintesi, i seguenti fattori di rischio appaiono, anche dai più recenti studi epidemiologici, significativi: fototipo, colore degli occhi, scottature prima dell'età di 15 anni, partecipazione a sport in esterno, presenza di nevi sugli arti, mentre l'occupazione lavorativa al sole non sembrerebbe fattore di rischio.

Infine di particolare rilievo è uno studio australiano: in famiglie con alto rischio di melanoma familiare non risulterebbe associazione con la esposizione solare. Vari dati indicano che l' esposizione solare in tutte le età è determinante importante, ma i fattori genetici appaiono importanti, come nelle rare famiglie ad alta tendenza a sviluppare melanomi.

In sintesi: esiste una relazione complessa tra esposizione solare e rischio di melanoma. Due sembrano essere i fattori di principale importanza: a) la suscettibilità individuale agli UV e le caratteristiche cutanee, b) il pattern di esposizione solare. Elementi significativi risultano essere le caratteristiche di pigmentazione.

Si può perciò supporre che il melanoma, in una significativa quota di casi, si sviluppi attraverso una "iperattività" geneticamente predisposta del sistema melanocitario, in associazione ad una stimolazione esterna come quella proveniente dalle radiazioni ultraviolette. Il fattore determinante risiederebbe nelle caratteristiche individuali della cute, anche se un ruolo rilevante con tutta evidenza è legato al trauma causato dalle scottature solari.

Ulteriori dati dovranno essere acquisiti per meglio definire: a) le lunghezze d'onda in causa e soprattutto le interrelazioni fra di esse, b) individuare possibili nuovi indicatori di rischio, rappresentati ad esempio dalle feomelanine, e dal rapporto tra eumelanine, ossimelanine e feomelanine.

Il rischio relativo appare associato alle principali caratteristiche di pigmentazione. La determinazione delle caratteristiche fenotipiche risulta un criterio importante per la valutazione del rischio di melanoma. Tuttavia, individui con alcune caratteristiche fenotipiche simili presentano differente suscettibilità ai danni attinici nonché differenti tipi e livelli di melanina. 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 e che l' identificazione del tipo e del livello di melanina possa essere uno strumento più efficace di valutazione nella individuazione dei soggetti a rischio per melanoma.