

Parole chiave:

tumore,
cute,
neoplasia
epidermide,
derma



Info Authors :

¹ Direttore Centro Malattie Rare I.D.I./IRCCS Roma
già Direttore U.O.C. Dermatologia

 Biagio Didona ¹

TUMORI CUTANEI E LORO PREVENZIONE

 RIASSUNTO

La cute è un organo estremamente complesso e costituito da molteplici tipi di cellule, ognuna delle quali può dare origine ad una particolare neoplasia.

In questa review saranno presi in considerazione i tumori derivanti dai cheratinociti, dal melanocita e dalla cellula di Merkel, i quali sono causati soprattutto da una fotoesposizione prolungata e/o acuta e intermittente ⁽¹⁾.

Inoltre saranno esposti il concetto di fotocarcinogenesi e le modalità che possono permettere una adeguata prevenzione primaria e secondaria di queste neoplasie ⁽²⁾.

 FOTOCARCINOGENESI

In questi ultimi decenni si è assistito ad un notevole incremento del numero delle neoplasie cutanee.

Questo fenomeno è attribuibile soprattutto ad una inappropriata esposizione al sole, fonte di Radiazioni Elettromagnetiche (REM), tra le quali sono contenuti i Raggi Ultravioletti (RU).

Che i RU siano la causa della maggior parte dei tumori cutanei non è un concetto recente, ma questo implemento esponenziale di queste neoplasie è attribuibile ad un cambio generazionale di abitudini all'esposizione ludica al sole.

In effetti le foto-esposizioni brevi, intense e intermittenti, che vengono effettuate attualmente, causano dei danni gravi a livello cutaneo, i quali favoriscono l'insorgenza di eteroplasie.

A questo si aggiungano la "moda" delle esposizioni a fonti artificiali di RU, il numero crescente di soggetti immunocompromessi soprattutto farmacologicamente, i quali più facilmente sviluppano neoplasie non solo cutanee, la riduzione della protezione dello strato di ozono e la presenza di vari agenti carcinogenetici presenti nell'ambiente.

La fotocarcinogenesi è il processo che, innescato dai RU, porta allo sviluppo di neoplasie ⁽³⁾.

Le REM comprendono i RU (100-400 nm), la luce visibile (400-760 nm) e i Raggi Infrarossi (RI). Solo i RU e, in minima entità, una parte dei RI sono in causa nella fotocarcinogenesi. I RU, a seconda della loro lunghezza d'onda, sono suddivisi in tre tipi:

1) RU C (100-280 nm), molto energetici e mutageni, vengono bloccati dalla fascia di ozono;

2) RU B (280-315 nm) vengono assorbiti dalla cute, ma non la penetrano profondamente; tuttavia essi sono assorbiti dal DNA cellulare e danno origine ai dimeri di pirimidina ciclobutano e ai dimeri di 6-pirimidina-4-pirimidone che danneggiano il DNA e causano la mutazione di alcuni oncogeni e oncosoppressori; inoltre causano la produzione di radicali liberi d'ossigeno, che danneggiano il DNA e alcuni organelli cellulari;

3) RU A, che sono quelli in maggiore quantità e penetrano più profondamente gli strati cutanei, determinano la produzione di radicali liberi d'ossigeno.

Oltre agli effetti dannosi diretti sul DNA i RU attivano alcuni fattori di trascrizione, quali NFkB e lo STAT3, la ciclossigenasi e l'aryl hydrocarbon receptor, i quali in modi diversi promuovono la carcinogenesi. Infine i RU inducono immunosoppressione tramite la induzione della sintesi di vitamina D, la trasformazione dell'acido trans-urocanico in cis-urocanico e l'effetto inibitorio sulle cellule di Langerhans.

LE NEOPLASIE CUTANEE

EPITELIOMA BASOCELLULARE (EB)

L'EB è il più frequente fra tutte le neoplasie cutanee: circa il 70 % dei tumori cutanei è costituito da EB.

Si manifesta in individui sottoposti ad esposizione prolungata ai Raggi Ultravioletti (RU): questi determinano mutazioni del gene PATCH1, che a sua volta interferiscono nel pathway di Hedgehog, determinando la perdita del controllo della proliferazione cellulare.

Recentemente è stato individuato che l'EB deriva da cellule pluripotenti localizzate a livello del bulbo pilifero ⁽⁴⁾.

Si manifesta soprattutto in soggetti anziani e predilige le regioni fotoesposte.

L'aspetto clinico è polimorfo: infatti può presentarsi come lesione nodulare rosea o pigmentata (FIG. 1),

come piccole papule pigmentate disposte a formare aspetti policiclici con centro atrofico (FIG.2), come placche di aspetto sclerodermiforme o come lesione ulcerativa, a volte come lesione pedunculata.

L'andamento clinico è indolente e raramente si formano metastasi.



FIGURA 1. Epitelioma basocellulare nodulare



FIGURA 2. Epitelioma basocellulare pagetoide

EPITELIOMA SPINOCELLULARE (ES)

L'ES occupa il secondo posto come frequenza delle neoplasie cutanee.

Anch'esso si manifesta in individui che hanno avuto prolungate esposizioni solari: i RU determinano mutazioni nel DNA dei cheratinociti, soprattutto nei geni oncosoppressori p53, p16, le quali promuovono la formazione della neoplasia.

Un altro fattore patogenetico importante per lo sviluppo dello ES è costituito dal papillomavirus ⁽⁵⁾.

Anche questa eteroplasia si localizza nelle regioni fotoesposte di soggetti anziani e può essere preceduto dalla comparsa di precancerosi, quali le cheratosi attiniche e il morbo di Bowen.

L'aspetto clinico più comune è quello di una lesione nodulare dura, ricoperta da croste aderenti (FIG.3): rimuovendo le croste, si evidenzia una lesione papillomatosa sanguinante.

Tuttavia l'ES si può presentare anche come una ulcerazione (FIG.4) o come una ragade (soprattutto a livello del labbro inferiore).

La neoplasia tende ad ingrandirsi velocemente e dare metastasi anche in breve tempo.



FIGURA 3. Epitelioma spinocellulare



FIGURA 4. Epitelioma spinocellulare ulcerato

MELANOMA MALIGNO (MM)

Il MM è l'unica neoplasia che in questi ultimi decenni ha avuto un incredibile aumento di incidenza: negli USA nel 1973 era 6,8 su 100.000 persone, mentre nel 2007 era del 20,1 su 100.000.

Questo è stato causato dalla eccessiva e spesso scriteriata esposizione ai RU (sia raggi solari che fonti artificiali) a cui gli individui si sono esposti in questa epoca.

Soprattutto le ustioni solari avute in giovane età e le esposizioni forti e intermittenti sono degli importanti fattori di rischio.

I RU determinano mutazioni soprattutto nei geni BRAF, NF1 e NRAS, che sono il punto di partenza per lo sviluppo della neoplasia.

Esistono poi casi familiari di melanoma, che sono associati a mutazioni dei geni CDKN2A (p16) e CDK4 (6).

D'altra parte, alcuni polimorfismi del gene melanocortin 1 receptor (MC1R), il quale determina il differente colore della pelle, quando determinano la maggiore produzione di feomelanine piuttosto che eumelanine, portano alla comparsa di individui cosiddetti "rutilinici" (volgarmente chiamati "pel di carota"), che hanno un rischio molto alto di sviluppare un melanoma data la loro alta fotosensibilità.

Il MM si localizza maggiormente sulle regioni cutanee che hanno avuto danni solari e praticamente può comparire a qualunque età.

Nello 20 % dei casi insorge su un nevo melanocitico preesistente, mentre nello 80 % dei casi insorge novo.

L'aspetto clinico è costituito da lesioni maculose o nodulari di colore nerastro (FIG.5-6): le forme più frequenti sono il "superficial spreading melanoma", la "lentigo maligna" e il "melanoma nodulare"; la forma desmoplastica, la acromica e quello che in sorge nei bambini possono essere di difficile individuazione. Nelle fasi avanzate la lesione può ulcerarsi.

Il MM tende a dare metastasi molto rapidamente e per questo è gravato da una alta mortalità.



FIGURA 5. Melanoma maligno



FIGURA 6. Melanoma maligno

TUMORE DI MERKEL (TM)

Il TM è una rara e aggressiva neoplasia cutanea, che insorge nelle aree fotoesposte in soggetti anziani, maggiormente se immunodepressi.

L'istogenesi è ancora dibattuta, ma molti autori propendono ormai per una origine neuroendocrina.

Gli studi patogenetici hanno portato alla suddivisione del TM in due categorie.

La prima è quella virus-positiva, che comprende lo 80 % dei casi, nella quale il virus del Polyoma, attraverso la oncoproteina T-antigeni integrata nel genoma cellulare, innesca meccanismi che portano alla trasformazione maligna.

La seconda è quella virus-negativa: in questi casi sono i RU che provocano mutazioni nelle proteine oncosoppressive p53 e RB1, determinando lo sviluppo del tumore ⁽⁷⁾.

L'aspetto clinico non è univoco: nella maggior parte dei casi si presenta come un nodulo di colorito rosso-viola (FIG.7), con teleangectasie, di consistenza dura, a rapida crescita, localizzato spesso su viso e collo; altre volte può avere aspetto cistico, peduncolato, di nodulo sottocutaneo.

All'atto della diagnosi circa il 4 % dei pazienti presentano metastasi.



FIGURA 7. Tumore di Merkel

PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA

Assodato che i RU sono la causa dello sviluppo di vari tipi di neoplasie cutanee, un efficace programma di prevenzione deve includere azioni che blocchino i vari meccanismi con i quali essi determinano la trasformazione maligna delle cellule ⁽⁸⁾.

Nel corso della evoluzione tutti gli esseri viventi hanno prodotto dei sistemi per proteggersi dai danni dei RU. Nell'uomo, la cute ha sviluppato molteplici escamotages che hanno permesso il perpetuarsi della specie ⁽⁹⁾.

IRU causano un ispessimento epidermico, soprattutto dello strato corneo, che riduce la loro profondità di penetrazione.

La fotoprotezione naturale della cute è poi assicurata dalla presenza di varie molecole delle quali alcune assorbono i RU (cromofori), mentre altre contrastano in vari modi gli effetti nocivi dei radicali liberi (antiossidanti e scavengers).

La melanina è uno dei principali cromofori: essa viene generata dai melanociti tramite la produzione di α -MSH (melanocortin stimulating hormon) secreto dai cheratinociti e poi trasferita in queste cellule. Esistono due tipi di melanina: la eumelanina, che ha un'attività fotoprotettiva alta e la feomelanina, che invece protegge poco e facilita la produzione di ROS; quest'ultima è prevalente nei soggetti con cute "rutilinica", i quali vanno incontro facilmente ad ustioni solari e sviluppo di neoplasie cutanee.

I soggetti con pelle scura invece, avendo prevalentemente eumelanina, hanno meno danni solari e raramente vanno soggetti a tumori cutanei. Mutazioni genetiche di alcuni enzimi che partecipano alla formazione della melanina determinano gli albinismi, patologie cutanee che comportano cute bianca, fotosensibilità e facile sviluppo di neoplasie cutanee.

Altri cromofori sono gli acidi nucleici, l'acido urocanico, l'emoglobina, il beta-carotene e la bilirubina.

Tra gli anti ossidanti e scavengers ricordiamo l' α -tocoferolo, l'ascorbato, il licopene, l'ubichinone, la luteina e il glutatione.

Altri fattori protettivi sono alcuni enzimi, quali la superossidodismutasi, la catalasi e la glutatione perossidasi.

I danni che i RU causano a livello del DNA sono riparati attraverso vari sistemi, tra i quali ricordiamo il NER (Nucleotide Excision Repaire): il suo malfunzionamento causa lo Xeroderma pigmentoso, genodermatosi caratterizzata da una estrema fotosensibilità e sviluppo precoce di neoplasie cutanee e anche di altri organi. In condizioni normali tutti questi sistemi riescono ad evitare l'insorgenza di neoplasie.

Tuttavia, come abbiamo già accennato, da alcuni decenni il cambiamento delle abitudini ha portato ad una abnorme fotoesposizione, che ha determinato un aumento esponenziale dell'incidenza dei tumori cutanei.

Di conseguenza è stato necessario mettere a punto delle misure di prevenzione di vario tipo, che potessero contrapporsi a questo fenomeno ⁽¹⁰⁾.

I primi provvedimenti da prendere sono: limitare l'orario dell'esposizione solare, evitando le ore dalle 11,00 alle 16,00; indossare indumenti adeguati, evitando colori chiari e sottili textures (soprattutto i RU A attraversano questi tipi di indumenti); coloro che stanno molto in acqua per fare snorkeling devono indossare particolari maglie che bloccano i RU; portare occhiali da sole, poiché anche la protezione degli occhi è importante, anche per evitare danneggiamenti al cristallino e alla retina.

Una delle misure basilari è l'uso di filtri e schermi solari: è bene iniziare la fotoesposizione applicando un filtro solare con SPF (Sun Protection Factor) 50 + e poi gradatamente passare a filtri solari con SPF più bassa, ricordando che non esiste uno schermo solare che blocchi tutti i RU e che la durata della loro protezione dura massimo quattro ore.

La prevenzione secondaria si basa in primis sui controlli periodici della cute: "l'autocontrollo" è un efficace sistema, che permette di individuare nuove lesioni tumorali sospette, che andranno poi

sottoposte per verifica al dermatologo; una visita annuale di controllo presso il dermatologo è una cosa auspicabile dopo i 20 anni di età e nei soggetti con maggior rischio.

Ci sono individui che hanno fattori predisponenti costituzionali o acquisiti, i quali hanno bisogno di controlli semestrali (TAB. 1).

Recenti studi hanno avvalorato la capacità della “dieta mediterranea” nella prevenzione dei tumori cutanei: un recente studio ha dimostrato che riduce la comparsa di neoplasie epiteliali e melanoma nelle donne.

Inoltre sia il melograno che la piperina hanno dimostrato attività antiossidanti e di prevenzione dei danni del DNA in alcuni studi in vitro.

L'alcool e il fumo sono considerati fattori favorenti i tumori cutanei.

A livello farmacologico vari principi vanterebbero proprietà preventive, ma solo pochi di essi hanno dato risultati attendibili (11).

La nicotinamide alla dose di 1 grammo al giorno ha determinato una riduzione nello sviluppo di EB, ES e cheratosi attiniche. I retinoidi alla dose di 25.000 IU al giorno hanno mostrato di causare una diminuzione dell'insorgenza di ES.

La difluorometilornitina, un inibitore della ornitina decarbossilasi, un enzima determinante nella sintesi delle poliamine che sono implicate nella carcinogenesi epiteliale, alla dose di 500 mg/mq/die per 4 anni ha portato alla riduzione dello sviluppo di EB. Il celecoxib, un inibitore della ciclossigenasi-2, alla dose di 200 mg/die per 11 mesi ha dato una riduzione della formazione di neoplasie epiteliali cutanee.

La terapia fotodinamica e la applicazione di imiquimod, un agonista dei toll-like receptor 8 e 9, hanno mostrato di curare e ridurre la recidiva di cheratosi attiniche. Infine la applicazione topica della T4 endonucleasi V e della fotoliasi, due enzimi che riducono i danni dei RU sul DNA, hanno portato alla riduzione della formazione dei dimeri di pirimidina.

In conclusione, in questi ultimi anni abbiamo assistito ad una forte crescita dei tumori cutanei, dovuta in

buona parte ai danni causati da una indiscriminata fotoesposizione.

Tuttavia le misure di prevenzione primaria e secondaria messe a punto dalle comunità scientifiche e dai governi, se applicate adeguatamente e anche in associazione tra loro, potrebbero ridurre effettivamente l'insorgenza dei tumori cutanei, determinando in questo modo una riduzione della mortalità e delle spese sanitarie.

TABELLA 1

CONDIZIONI CHE PREDISPONGONO ALLO SVILUPPO DI TUMORI CUTANEI

Presenza di lesioni precancerose
Storia di precedenti neoplasie cutanee
Immunosoppressione
Albinismo
Xeroderma pigmentoso
Sindrome del nevo basocellulare
Epidermolisi bollosa distrofica
Ustioni estese
Radiodermi
Esposizione all'arsenico
Pregressi trattamenti di fototerapia

BIBLIOGRAFIA

1. *Epidemiology of Skin Cancer: Update 2019.* Leiter U, Keim U, Garbe C. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1268:123-139 .
2. *Advances in Prevention and Surveillance of Cutaneous Malignancies.* Trager MH, Queen D, Samie FH, Carvajal RD, Bickers DR, Geskin LJ. *Am J Med.* 2020 Apr;133(4):417-423 .
3. [Photocarcinogenesis-molecular mechanisms and practical relevance]. Mengoni M, Tüting T, Gaffal E. *Hautarzt.* 2021 Jan;72(1):6-13 .
4. *Basal Cell Carcinoma Review.* Kim DP, Kus KJB, Ruiz E. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019 Feb;33(1):13-24 .
5. *Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Biology to Therapy.* Corchado-Cobos R, García-Sancha N, González-Sarmiento R, Pérez-Losada J, Cañueto J. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 22;21(8):2956 .
6. Gc Leonardi, L Falzone, R Salemi, A Zanghi, DA Spandidos, JA McCubrey, S. Candido and M Libra. *Cutaneous melanoma: from pathogenesis to therapy (review).* *Int J Oncol* 2018 52: 1071-80 .
7. K Coggs MD, TL Tello MD, JP North MD and SS YU MD. *Merkel cell carcinoma: an update and review: pathogenesis, diagnosis, and staging.* *J Am Acad Dermatol* 2018 march; 78(3):433-442 .
8. AT Lopez, BA , RD Carvajal, MD , L Geskin, MD. *Secondary prevention strategies for nonmelanoma skin cancer.* *Oncology (Williston Park).* 2018: 32(4):195-200 .
9. Lim HW, Arellano-Mendoza MI, Stengel F. *Current challenges in photoprotection.* *J Am Acad Dermatol.* 2017 Mar;76(3S1):S91-S99 .
10. L Celleno, P Calzavara-Pinton, R Sala, MC Arisi, c Bussoletti. *Photobiology, photodermatology and sunscreens: a comprehensive overview. Part 2: topical and systemic photoprotection.* *G Ital Dermatol Venereol.* 2013 Feb;148(1):107-33 .
11. L Fania , F Sampogna , F Ricci , M Hyeraci, A Paradisi, E Palese, G Di Lella, S Pallotta, A Panebianco , E Candi E, E Dellambra, D Abeni. *Systemic Photoprotection in Skin Cancer Prevention: Knowledge among Dermatologists.* *Biomolecules.* 2021 Feb 23;11(2):332 .
12. AT Lopez, BA , RD Carvajal, MD , L Geskin, MD. *Secondary prevention strategies for nonmelanoma skin cancer.* *Oncology (Williston Park).* 2018: 32(4):195-200 .