

# Questione di pelle

**La nostra epidermide subisce aggressioni quotidiane, a cominciare dai raggi solari. Per proteggerla dal melanoma e dagli altri tumori, possiamo fare molto tramite la prevenzione.**

Da anni viene osservato un aumento dell'incidenza del melanoma, un tumore maligno della pelle particolarmente aggressivo. In Italia, si stimano ogni anno circa 15-20 nuovi casi ogni 100mila abitanti, incidenza analoga a quella degli Stati Uniti. Altre regioni del mondo con elevata incidenza di melanoma sono l'Australia, la Nuova Zelanda e l'Europa, soprattutto del Nord. Questo tumore è, infatti, più comune tra le persone con carnagione chiara e frequente esposizione ai raggi ultravioletti (Uv). Il melanoma prende origine dai melanociti, le cellule localizzate nello strato basale dell'epidermide, distribuite tra i cheratinociti (le cellule più numerose dell'epidermide, di cui costituiscono i cinque strati, che dal più profondo al più superficiale costituiscono lo strato basale, lo spinoso, il granuloso, il liscio e il corneo) e responsabili della produzione della melanina, il pigmento che protegge la nostra pelle dai danni prodotti dai raggi ultravioletti ed è il principale responsabile della sua colorazione.

## **Aggressivo e maligno**

Oltre a essere presenti nella cute, i melanociti si trovano anche nei nevi (termine scientifico per nei), nelle mucose, nei bulbi piliferi, nei follicoli dei capelli e in sedi extracutanee come occhio (iride), meningi e orecchio interno. Questo comporta che, pur essendo la maggioranza dei melanomi in sede cutanea, tuttavia, si verificano anche sporadici casi di melanoma in altre sedi, come l'uvea dell'occhio, le mucose dell'apparato gastrointestinale, di quello respiratorio e di

quello urogenitale. Raramente vengono diagnosticati melanomi a «sede primaria ignota» (ovvero la cui origine nel corpo non è stata identificata). Pur rappresentando una piccola percentuale (circa il 5-6% di tutti i tumori che colpiscono la pelle), il melanoma è sicuramente il più aggressivo ed è quello con il più alto tasso di mortalità (negli Stati Uniti il melanoma è la causa di circa il 75% dei decessi per tumore cutaneo). Diversamente da altri tumori, il melanoma ha un meccanismo genetico particolare che lo rende notevolmente maligno e capace di dare metastasi a distanza nel giro di brevissimo tempo, già dopo circa sei settimane.

Alcuni ricercatori del *Whitehead institute for biomedical research* di Boston hanno infatti scoperto che, a differenza di altri tumori maligni, nel caso del melanoma, i melanociti trasformati in cellule cancerose sono in grado di risvegliare un processo cellulare dormiente, che consente loro di arrivare rapidamente in altre parti del corpo.

In particolare, i melanociti cancerosi sono in grado di riattivare un gene chiamato *Slug*, che solitamente è attivo nelle cellule della cresta neurale della fase embrionale, ma non nelle cellule adulte. Questo gene, durante la vita embrionale, consente alle cellule della cresta neurale di viaggiare per il corpo allo scopo di insediarsi nei distretti di loro competenza. Riattivando lo *Slug*, le cellule del melanoma riescono così a diffondersi molto più rapidamente degli altri tumori, che normalmente possono impiegare anni per dare metastasi. Questo ci fa capire come la prevenzione, che è fondamentale per ogni tipo di tumore, nel caso del melanoma sia ancora più necessaria.

## **Fattori di rischio e prevenzione**



Occorre sempre prestare attenzione alla propria epidermide.  
Foto Valeria Smirnova-Unsplash.

Pe  
r  
pr  
ev  
en  
zi  
on  
e  
no  
n  
si  
in  
te  
nd  
e  
so  
lo  
la  
ne  
ce  
ss  
it  
à  
di  
so  
tt  
op  
or  
si  
pe  
ri  
od  
ic  
am  
en  
te  
a

vi  
si  
te  
me  
di  
ch  
e  
e  
te  
st  
di  
ag  
no  
st  
ic  
i,  
ma  
l'  
at  
tu  
az  
io  
ne  
di  
co  
mp  
or  
ta  
me  
nt  
i  
ch  
e  
mi  
ra  
no  
a

pr  
ev  
en  
ir  
e  
l'  
in  
so  
rg  
en  
za  
de  
l  
tu  
mo  
re  
.  
In  
na  
nz  
it  
ut  
to  
,  
bi  
so  
gn  
a  
co  
no  
sc  
er  
e  
qu  
al  
i  
so

no  
i  
fa  
tt  
or  
i  
di  
ri  
sc  
hi  
o  
de  
l  
me  
la  
no  
ma  
,  
ch  
e  
so  
no  
il  
fo  
to  
ti  
po  
ch  
ia  
ro  
de  
ll  
a  
pe  
ll  
e,  
l'

es  
po  
si  
zi  
on  
e  
in  
te  
ns  
a  
e  
pr  
ol  
un  
ga  
ta  
ai  
ra  
gg  
i  
Uv  
,  
la  
st  
or  
ia  
fa  
mi  
li  
ar  
e  
di  
me  
la  
no  
ma  
e

la  
pr  
es  
en  
za  
di  
nu  
me  
ro  
si  
ne  
vi  
o  
di  
ne  
vi  
at  
ip  
ic  
i.

Per quanto riguarda le popolazioni con pelle chiara, queste sono molto più sensibili all'azione dei raggi Uv, sia di tipo A che B, che possono arrecare alla pelle diversi danni tra cui il melanoma.

La pelle chiara è un fattore di rischio per il melanoma poiché contiene melanina in quantità e qualità diverse rispetto alla pelle scura (*vedere riquadro*).

Secondo alcune fonti, le popolazioni di **pelle bianca** (caucasiche) sarebbero 20 volte più a rischio di sviluppare un mela-

noma rispetto alle popolazioni con **pelle scura**.

Tuttavia, è importante tenere presente che, sporadicamente, il melanoma può colpire anche persone con la pelle scura. In

questo caso, spesso si manifesta in modo più aggressivo e la mortalità può essere più elevata a causa di una diagnosi più tardiva. Inoltre esso può insorgere in aree meno esposte al sole, come la pianta dei piedi, il palmo delle mani, le mucose orali e genitali o in altre parti del corpo non facilmente visibili. È necessario, quindi, che anche le persone di pelle scura, sebbene più protette da una maggiore quantità di melanina, prestino attenzione ai segnali d'allarme come nuovi nei sulla pelle o modifiche di nevi preesistenti. Anche nel loro caso, per una diagnosi precoce, sono fondamentali sia l'autoesame della pelle e delle mucose, sia l'esame dermatologico regolare.

## **L'esposizione al sole**

I danni che i raggi Uv possono causare alla pelle sono molteplici: ci sono i danni sulla superficie della pelle come le scottature causate dalla prolungata esposizione agli Uvb (Uv di tipo b), che sono responsabili dell'infiammazione e dell'arrossamento cutaneo, nonché del dolore e della desquamazione, cioè della perdita temporanea della pelle danneggiata. Abbiamo poi **l'invecchiamento** precoce della pelle, o fotoinvecchiamento, causato dagli Uva (Uv di tipo a) capaci di penetrare in profondità nella pelle, causando rilassamento, distruzione dell'elastina (una proteina del derma) con perdita dell'elasticità cutanea, formazione di rughe e macchie solari (solitamente di colore bruno) o di melasma, cioè discromie della pelle presenti in alcune persone soggette a esposizioni continue. Può verificarsi una depressione immunitaria, in quanto l'esposizione eccessiva ai raggi Uv può indebolire le difese immunitarie della pelle, riducendo la capacità di rispondere a infezioni o tumori cutanei. Infine, può essere danneggiato il Dna cellulare, con la possibilità che si formino cellule precancerose, che possono dare origine ai carcinomi basocellulare e spinocellulare e al melanoma.

## Uomini e donne

Per quanto riguarda la distribuzione del melanoma tra i due generi, si è osservata una **maggiore probabilità** di sviluppare il tumore negli uomini, che secondo recenti studi hanno una probabilità su 58 di avere un melanoma nel proprio arco vitale, rispetto alle donne che hanno una probabilità su 82. Pare che questa maggiore probabilità presente nel genere maschile sia correlata ad un gene chiamato *Braf* contenente diversi siti di variazione naturale e che, soprattutto per gli uomini, le mutazioni di questo gene siano associate a un maggiore rischio di sviluppare il tumore. In particolare, gli uomini tendono a sviluppare il melanoma più frequentemente e in età più avanzata e inoltre le aree più colpite negli uomini risultano essere il tronco e la testa, soprattutto il viso e il cuoio capelluto. Le donne, invece, sviluppano il melanoma in età più precoce con maggiore incidenza sulle gambe e sulle braccia. Peraltro le donne tendono ad adottare comportamenti più precoci di autoesame della pelle.

Riguardo alle fasce d'età di maggiore incidenza del melanoma, sicuramente esso è più diffuso negli adulti, specialmente tra i **50 e i 70 anni**, ma ultimamente si sta osservando un aumento di questo tumore tra i giovani. Il melanoma è molto raro nei bambini, rappresentando meno dello 0,1% di tutti i tipi di tumori della pelle in questa fascia d'età, tuttavia può essere più aggressivo.

Il principale fattore di rischio per il melanoma in tutte le età e in entrambi i sessi è rappresentato dall'**esposizione ai raggi Uv** sia solari, che artificiali. Si è visto che spesso le persone che hanno sviluppato un melanoma in età adulta avevano subito scottature da esposizione al sole nell'infanzia. Inoltre, ove sia già presente il melanoma, le insolazioni possono favorire la diffusione delle metastasi.

## La presenza dei nei

Un altro importante fattore di rischio è la presenza di **nevi congeniti** (soprattutto di grandi dimensioni) o di nevi atipici. Tutti abbiamo qualche neo. Una buona misura di precauzione è quella di sottoporsi a una visita dermatologica con mappatura dei nei almeno una volta, ma da ripetersi periodicamente per non correre rischi inutili, qualora esistano i presupposti. Ad esempio, le persone con più di 100 nevi (di ogni dimensione) sono più a rischio di melanoma. Quindi, è meglio che si sottopongano a visite periodiche. È molto importante però che noi stessi prestiamo attenzione alla comparsa di nuove macchie cutanee e alle possibili variazioni nell'aspetto dei nei, facendoci aiutare da un familiare per quelli che non riusciamo a vedere direttamente. Nell'**autoesame** non dobbiamo trascurare le mucose orali e genitali e le unghie. In quest'ultimo caso, se si è formato un melanoma sotto un'unghia, non sempre ha l'aspetto di una macchia rotondeggiante, ma può anche presentarsi sotto forma di striscia scura, disposta secondo la lunghezza dell'unghia.

## Le terapie

Fino a una quindicina di anni fa, l'aspettativa di vita media per le forme avanzate di melanoma era molto breve, di circa 9 mesi, nonostante **la chirurgia** seguita da terapie sistemiche come la chemioterapia o mirate come la radioterapia. Quindi, per avere una prognosi favorevole era indispensabile individuare la presenza del tumore al suo stadio iniziale. Attualmente la situazione è migliorata, grazie all'introduzione, a partire dal 2011, dell'**immunoterapia** come trattamento di cura innovativo, che permette una gestione del melanoma metastatico come una malattia cronica, con un notevole miglioramento della sopravvivenza a lungo termine. I primi farmaci di questo tipo sono stati gli inibitori del checkpoint immunitario, che stimolano il sistema immunitario a riconoscere e distruggere le cellule tumorali, bloccando

specifiche proteine. Oltre a questi, attualmente si usano anche delle terapie mirate (*targeted therapy*) per melanomi che presentano mutazioni specifiche come quelle dell'oncogene Braf (più del 50% dei melanomi). Sebbene le nuove terapie suddette permettano migliori risultati nella cura del melanoma, tuttavia è fondamentale la nostra attenzione a tutte le novità che possono comparire sulla nostra pelle. È altresì essenziale che il paziente, seppure animato da buona intraprendenza nel sottoporsi alle visite, non resti intrappolato nelle lunghe liste d'attesa, che – purtroppo – ormai caratterizzano molte strutture sanitarie pubbliche.

*Rosanna Novara Topino*

## **Gli altri**

Gli altri tumori cutanei sono quelli che prendono origine dai cheratinociti. In particolare, l'epitelioma basocellulare, che si origina nei cheratinociti dello strato basale dell'epidermide, e l'epitelioma spinocellulare, che prende origine dai cheratinociti degli strati superiori. L'epitelioma basocellulare è a bassa malignità, poiché tende a rimanere in loco, senza dare metastasi, quindi è facilmente curabile, mentre quello spinocellulare è a più elevata malignità, perché tende a dare metastasi come il melanoma, sebbene meno rapidamente.

Di norma, una metastasi si manifesta dopo una lunga serie di passaggi, in cui le cellule tumorali prima invadono i tessuti vicini, poi arrivano ai linfonodi locoregionali attraverso il circolo linfatico, poi migrano nel flusso ematico fino a raggiungere un sito distante dove formano nuove colonie. (RNT)

## **La melanina**

La melanina, il pigmento che protegge dall'azione dei raggi Uv, esiste in due varianti: la eumelanina e la feomelanina. La eumelanina si trova in quantità più elevata nella pelle scura

e offre una maggiore protezione dai raggi Uv. È il tipo di melanina più comune e si presenta sotto forma di granuli per lo più rigidi e sferici o allungati. Quelli più sferici associati ai colori più scuri della pelle, mentre quelli più allungati sono tipici dei colori un po' più chiari come il marrone. La feomelanina si trova, invece, in maggiore concentrazione nelle persone con capelli rossi o biondi e occhi chiari ed è meno efficace nel proteggere dai raggi Uv. Il colore della pelle, dei capelli e degli occhi (iride) è dato dalla proporzione tra i due tipi di melanina. La produzione e la distribuzione dei granuli di melanina dipendono dalle caratteristiche genetiche, da quelle ormonali e dall'esposizione ai raggi Uv, quindi dalla latitudine in cui vive una certa popolazione. (RNT)

## **I nei: l'autovalutazione**

Per l'autovalutazione dei nevi bisogna seguire la regola «Abcde», un metodo d'indagine che chiunque può applicare.

**A** sta per «asimmetria». Generalmente i melanomi si presentano con una forma irregolare e se immaginiamo una linea verticale, che attraversi l'area sospetta, possiamo notare che le due metà sono asimmetriche, mentre in un neo normale sono abbastanza simili;

**B** sta per «bordi». Nei melanomi i bordi si presentano irregolari e talvolta persino sfocati, mentre nei nevi normali sono lisci e ben definiti;

**C** significa «colore». I melanomi spesso si presentano di colore scuro come il nero, il marrone o il bluastro, talora con sfumature rosse o rosa. I nevi normali presentano invece un colore uniforme. Un neo che si sta trasformando in melanoma può anche perdere il colore e sbiancarsi, lasciando solo la parte centrale più colorata (aspetto a bersaglio);

**D** sta per «dimensioni». Il melanoma tende solitamente a

superare i 6 mm di diametro, mentre i nevi normali sono più piccoli, anche se possono esserci delle eccezioni;

**E** sta per «evoluzione». Mentre i nevi normali solitamente mantengono lo stesso aspetto (forma, colore e dimensione), i melanomi – invece – tendono a cambiare nel tempo e possono anche ispessirsi formando un nodulo.

Oltre all'aspetto, ci sono altri campanelli d'allarme, che devono insospettirci: un neo che prude, o che risulta arrossato o che improvvisamente sanguina.

È molto importante contattare subito il proprio medico di base o un dermatologo, qualora si notasse la comparsa di una nuova macchia sulla pelle o qualche alterazione tra quelle suddette su un neo preesistente, soprattutto se l'aspetto muta nel giro di qualche settimana. Nel caso del melanoma, lasciare passare del tempo prima della visita medica è una pessima idea, vista la sua grande capacità di metastatizzare in breve tempo. (RNT)

## La Carnagione

Le persone di carnagione chiara debbono adottare delle misure di precauzione. In primo luogo bisogna evitare di esporsi al sole nelle ore di massima intensità, tra le 10 e le 16. Inoltre, è necessario l'uso di creme solari ad alta protezione, con Fps (fattore di protezione solare, Spf in inglese) adeguato al proprio fototipo, ricordandosi di rinnovare l'applicazione ogni due ore oppure subito dopo un bagno o in caso di sudorazione intensa e tenendo presente che il numero di Spf indica quante volte più a lungo è possibile esporsi alle radiazioni Uv senza scottarsi, rispetto alla pelle senza protezione. È opportuno indossare protezioni come cappelli, occhiali da sole e indumenti adeguati (possibilmente a trama fitta e di colore scuro, poiché i colori scuri respingono meglio i raggi Uv, mentre quelli chiari ne lasciano passare circa il 30%); è inoltre meglio evitare le abbronzature artificiali. Bisogna – infine – prestare

particolare attenzione ai bambini, che sono estremamente sensibili alle scottature. Queste possono danneggiare il Dna cellulare, con possibile trasformazione in senso neoplastico. Poiché il processo di trasformazione tumorale è molto lungo, spesso i pazienti con melanoma hanno una storia di scottature avvenute in età pediatrica. (RNT)

## **L'Inquinamento e il clima**

Perché ultimamente i melanomi sono in aumento? I fattori che hanno portato a questo fenomeno sono molteplici. Negli ultimi 50 anni ci sono stati molti cambiamenti nello stile di vita. Sicuramente è aumentato, rispetto al passato, il tempo trascorso all'aperto, ma anche l'uso delle lampade abbronzanti e il turismo verso località soleggiate. Anche la diffusione di abbigliamento, che lascia scoperte ampie porzioni di pelle può avere contribuito all'aumento dei casi. L'invecchiamento della popolazione porta a un aumento della probabilità di insorgenza di tutti i tumori per diminuzione delle difese immunitarie e quindi anche del melanoma, che è favorito dall'accumulo dei danni alla pelle dovuto all'età.

Oltre ai fattori suddetti, anche l'inquinamento e le modifiche ambientali favoriscono l'insorgenza del melanoma attraverso diversi meccanismi. L'inquinamento atmosferico, ad esempio, può aumentare la quantità di particelle e di sostanze che alterano la normale filtrazione dei raggi Uv solari, contribuendo a una esposizione dannosa alla pelle. Inoltre, alcuni inquinanti atmosferici come Pahs (Polycyclic aromatic hydrocarbons) sono sostanze cancerogene che possono danneggiare il Dna delle cellule della pelle, favorendo alterazioni in senso neoplastico. In particolare, l'inquinamento atmosferico aumenta lo stress ossidativo, generando radicali liberi che possono causare danni genetici alle cellule. Le modifiche ambientali – inoltre – possono portare a modifiche del microbiota della pelle, potenzialmente influenzando la risposta immunitaria e favorendo le condizioni

della crescita di cellule neoplastiche. I cambiamenti climatici sicuramente hanno un ruolo importante nell'aumento dei casi, dal momento che i raggi Uv sono classificati come carcinogeni sicuri per l'uomo dalla International agency for research on cancer (Iarc) e da qualche anno stiamo vivendo estati sempre più lunghe. Anche la crescente urbanizzazione può influenzare indirettamente l'aumento del rischio di melanoma, a causa di un'esposizione crescente a fonti d'inquinamento, nonché a un maggiore utilizzo di prodotti chimici. (RNT)



L'esposizione incontrollata ai raggi solari può favorire l'insorgere del melanoma. Foto Hans-Pixabay.