

Caracterele fenotipice pigmentare – factori de risc importanți în cancerul cutanat

Phenotypic pigmentary traits – important risk factors for skin cancer

Asist. Univ. Dr. Mariana GRIGORE^{1,2}, Dr. Alina AVRAM¹

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

²Clinica I Dermatologie, Spitalul Clinic Colentina, București

REZUMAT

Profilaxia și diagnosticul precoce sunt esențiale în patologia tumorală cutanată, contribuind la creșterea supraviețuirii și la îmbunătățirea calității vieții și a prognosticului. Pentru a realiza o profilaxie primară eficientă, este esențială cunoașterea și recunoașterea factorilor de risc documentați. Culoarea pielii, a părului și a ochilor reprezintă trăsături morfologice evidente, ușor de evaluat clinic, ce au fost asociate riscului de carcinogeneză cutanată. Trăsăturile fenotipice pigmentare sunt folosite în întreaga lume pentru a încadra un individ într-o categorie de risc. Importanța fototipului cutanat este susținută de numeroase studii epidemiologice, pielea albă și incapacitatea de a se bronză reprezentând factori de risc independenți pentru patologia oncologică cutanată. În ceea ce privește culoarea ochilor, datele sunt mai puține și discordante, însă majoritatea raportărilor susțin corelația dintre ochii deschiși la culoare și riscul de a dezvolta cancer cutanat.

Cuvinte cheie: cancer cutanat, fototip, culoare iris, factori de risc, profilaxie

ABSTRACT

Prevention and early detection in skin cancer are of utmost importance as they increase survival rates, life quality indicators and overall prognosis. In order to achieve an optimal primary prophylaxis one must first know and recognise documented risk factors. The colour of skin, hair and eyes were linked to the risk of developing skin cancer and are easy to evaluate morphologic traits. Pigmentary phenotypic traits are used worldwide to evaluate an individual's risk for cutaneous carcinogenesis. A high number of epidemiologic studies highlight the importance of skin type as an independent skin cancer risk factor, fair skin and the inability to tan being frequent characteristics of patients suffering from this pathology. Regarding eye colour, there is less scientific data available, but most published studies link light irises to the risk of developing skin cancer.

Keywords: skin cancer, photo type, eye colour, risk factors, prevention

Adresă de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Mariana Grigore, Spitalul Colentina, Secția Dermatologie I, Șos. Ștefan cel Mare nr. 19-21, București

E-mail: marinagrigure85@gmail.com

Mențiune

Această lucrare este efectuată în cadrul Programului Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane (POSDRU), finanțat din Fondul Social European și Guvernul României prin contractul nr. POSDRU/159/1.5/S/132395.

INTRODUCERE

Cancerul cutanat epidermic reprezintă o problemă de sănătate publică importantă, atât prin incidența aflată în continuă creștere, cât și prin consecințele nefaste ce derivă din nedagnosticarea în fazele inițiale de boală. (1) Există două categorii distincte, din punct de vedere al celei de origine și al prognosticului, și anume: carcinoamele (bazocelular și spinocelular) și melanomul. Carcinoamele cutanate sunt cele mai frecvente tumori ale speciei umane, estimându-se că numai în SUA sunt peste 1 milion de cazuri noi diagnosticate în fiecare an. (2) Melanomul cutanat este responsabil de 75% din decesele determinate de patologia tumorală cutanată și este lider în scăderea supraviețuirii de cauză oncologică, afectând în același timp un segment demografic mult mai tânăr în comparație cu alte neoplazii. (3)

Având în vedere datele epidemiologice, profilaxia și diagnosticul precoce în patologia oncologică cutanată sunt de o importanță vitală. Melanomul este caracterizat de o mortalitate ridicată, dar poate fi complet vindecat atunci când este diagnosticat și tratat în fazele inițiale. (4) În cazul carcinoamelor epidermice, un diagnostic precoce asigură un prognostic estetic și funcțional excelent, pe când o evoluție la stadii avansate conduce la distrucție tisulară extensivă, mutilare ireversibilă și deces prin metastazare. (5,6)

Caracterele fenotipice pigmentare, cum ar fi culoarea pielii (fototipul cutanat), a părului și a ochilor au fost asociate, în diverse studii, cu riscul de a dezvolta cancer cutanat și sunt folosite în întreaga lume pentru a încadra un individ într-o categorie de risc pentru această patologie. (7-9) Trăsăturile pigmentare umane sunt ușor de evaluat clinic și de clasificat, fără o pregătire specială prealabilă, iar informațiile pe care le furnizează sunt esențiale pentru orientarea examenului clinic, indiferent pentru ce se prezintă un pacient la consult, precum și pentru informarea și educarea acestuia referitor la comportamentul său de expunere la soare, în cazul în care prezintă factori de risc pentru cancerul cutanat.

FOTOTIPUL CUTANAT

Conceptul de fototip cutanat a fost creat în 1975 de Fitzpatrick pentru a clasifica reactivitatea pielii deschise la culoare (albă) la expunerea la ultravioletele A. (10) Scopul inițial al clasificării a fost stabilirea dozei inițiale de UV în cadrul abia introdusei fototerapii PUVA, pentru a evita producerea de arsuri solare. Ulterior, clasificarea s-a extins pentru a include și pielea brună și neagră (11), iar scala a început să fie utilizată la nivel mondial pentru a estima riscul de dezvoltare a cancerului de piele, atât pentru carcinoamele bazocelulare și spinocelulare, cât și pentru melanomul cutanat. (7,9,12,13)

Fototipul Fitzpatrick se definește ca reactivitatea cutanată la expunerea la UV, analizată la 24 h și la 7 zile după prima expunere neprotejată la soare, de la începutul verii și se referă la două aspecte principale:

- eritemul post-expunere la UV;
- capacitatea de bronzare.

Ambii parametri sunt autoevaluați de pacient, în baza unui chestionar cu întrebări. În funcție de reactivitatea cutanată la expunerea la UV, pielea se clasifică în șase fototipuri cutanate sau *skin type-uri* (11) (Tabelul 1).

Capacitatea melanocitelor de a sintetiza melanină, atât în stare bazală (pigmentarea constituțională), precum și după expunerea la soare (pigmentarea dobândită), variază considerabil în funcție de fototip. (14) Melanina reprezintă determinantul principal al culorii pielii, cantitatea de melanină epidermică în cazul fototipurilor I-II fiind aproximativ jumătate din cantitatea dozată în cazul fototipurilor V-VI. (15)

Pigmentația cutanată reprezintă principalul mecanism de protecție împotriva UV. (16) Încă dinainte de anii 2000 au existat numeroase studii de corelație care au investigat factorii de risc pentru cancerul cutanat și care au demonstrat că pielea deschisă la culoare, părul roșu sau blond, predispoziția de a face pistrui și de a se arde la expunerea la soare reprezintă factori de risc independenți (OR semnificativ) pentru carcinogeneza cutanată, atât pentru melanom, cât și pentru carcinoame. (13,17-19) Lock-Andresen, în studiul său controlat, pe două cohorte daneze semnificative, a evidențiat fototipul II ca factor

TABELUL 1. Fototipurile cutanate Fitzpatrick

Fototip cutanat	Apariția eritemului la expunerea la UV și capacitatea de bronzare	Caracteristici morfologice
I	Se arde tot timpul Nu se bronzează niciodată	Piele albă-palidă, translucidă Păr blond sau roșcat Ochi albaștri, pistrui numeroși
II	De obicei se arde Câteodată se bronzează (rar și cu dificultate)	Piele albă, deschisă Păr blond sau roșcat Ochi albaștri, verzi
III	Câteodată se arde ușor De obicei se bronzează uniform	Piele crem-bej Orice tip de ochi
IV	Se arde minimal Se bronzează cu ușurință, aproape întotdeauna	Pielea brună, moderat pigmentată Skin type-ul mediteranean Ochi căprui
V	Se arde foarte rar Se bronzează profuz	Pielea brună, puternic pigmentată Skin type-ul asiatic
VI	Nu se arde niciodată	Pielea brună foarte închisă sau neagră Skin type-ul african Ochi căprui

de risc independent pentru carcinomul bazocelular și melanom, însă în ceea ce privește culoarea părului, a găsit o corelație semnificativă a părului roșu doar cu riscul de a dezvolta melanom, în cazul carcinomului bazocelular neexistând diferențe între diferitele tipuri de culoare de păr. (7)

Aceste rezultate timpurii sunt susținute de numeroase studii epidemiologice, review-uri și metaanalize, efectuate în întreaga lume, care demonstrează că fototipurile I și II, pielea albă, translucidă, părul roșcat sau blond, incapacitatea de bronzare, eritemul post expunere la UV și pistruii cutanați sunt factori de risc esențiali în dezvoltarea cancerului de piele, atât pentru melanom, cât și pentru carcinoame. (12,20-24)

CULOAREA OCHILOR ȘI CANCERUL CUTANAT

Dacă în ceea ce privește fototipul cutanat și riscul de a dezvolta cancer de piele dovezile științifice sunt clare și concordante, în ceea ce privește culoarea ochilor și riscul aferent nu există până în prezent un consens general. Studiile epidemiologice ce au investigat culoarea irisului ca factor de risc pentru cancerul epidermic sunt reduse la număr și majoritatea utilizează pentru clasificarea culorii irisului fie auto-declararea culorii de către pacienți, fie scale de clasificare simple cu trei categorii: ochi deschiși/intermediari/închiși.

La fel cum studiile de microscopie electronică au evidențiat diferențe semnificative în ceea ce privește cantitatea totală de melanină epidermică, în funcție de fototip, la fel și în cazul

irisului, ochii închiși la culoare (căprui/negri) au cantitatea totală de melanină semnificativ mai mare decât ochii deschiși la culoare (albaștri/verzi/micști). (25) În medie, ochii căprui au cu 40% mai multă melanină decât ochii albaștri.

Gandini a realizat o metaanaliză utilizând datele extrase din 37 de studii referitoare la acest subiect, publicate până în 2005, ce concluzionează că ochii deschiși (albaștri/verzi) sunt semnificativ asociați cu riscul de apariție a melanomului cutanat. (20) Studii multicentrice pe loturi mari populaționale au descris o corelație între ochii deschiși și riscul de apariție al melanomului, alături de părul deschis (roșu/blond), fototipurile I-II, nevii multipli și istoric personal de carcinom epidermic sau de keratoză actinică. (7,24) Zanetti a arătat corelații între ochii deschiși și riscul de dezvoltare atât a melanomului, cât și a carcinomului bazocelular, dar nu și a celui spinocelular. (9) Brachtel a găsit o corelație între irisul deschis la culoare și cancerul epidermic, cu o semnificație statistică mai mare pentru carcinoame ($p=0,001$) decât pentru melanom ($p=0,05$). (26)

În studiul său, Titus-Ernstoff a semnalat însă o corelație statistică slabă între melanom și ochii albaștri față de căprui. (23) Ochii gri, micști sau verzi nu par a fi deloc asociați cu melanomul în acest studiu, spre deosebire de părul blond/roșu, prezența pistruiilor sub vârsta de 15 ani și fotosensibilitatea cutanată.

În afară de cancerul cutanat, culoarea ochilor pare a fi asociată și cu numărul nevilor atipici ai unei persoane, care sunt mai frecvenți la cei cu ochi albaștri-verzi față de căprui. (27) Acest aspect este important, dat fiind faptul că numărul nevilor reprezintă un factor de risc independent

pentru melanomul cutanat. Pacienții cu sindromul nevilor atipici au o frecvență mai mare și a nevilor localizați la nivelul uveei (iris/coroidă/conjunctivă), fapt ce poate fi explicat printr-o exprimare generalizată exagerată, în bază genetică, a sistemului melanocitar, cu risc crescut atât pentru melanomul cutanat, cât și pentru cel uveal. (28,29)

Un studiu italian ce a investigat factorii de risc ai melanomului la femei a evidențiat o corelație puternică cu ochii verzi-galbeni față de căprui. (30) Un studiu asiatic, utilizând un sistem computerizat de analiză cromatică a irisului (CIELAB) a demonstrat că, și într-o populație aparent omogenă din punct de vedere al culorii irisului, având doar variații subtile de nuanțe de căprui, irisurile mai deschise sunt asociate cu un risc mai mare pentru cancerul cutanat, față de cele mai închise. (31)

Pe de altă parte, Lock-Andresen, pe două loturi de studiu semnificative daneze (predominant fototipuri I și II), nu a evidențiat o legătură semnificativă statistic între melanom sau carcinom bazocelular și culoarea irisului. (7)

DISCUȚII

În cancerul cutanat, profilaxia primară și diagnosticul precoce sunt salvatoare și îmbunătățesc calitatea vieții pacienților. (32,33) Pentru a realiza o profilaxie primară eficientă, este esențială cunoașterea și recunoașterea factorilor de risc documentați. Fototipul cutanat se determină extrem de ușor, cu câteva întrebări referitoare la caracterele morfologice pigmentare și la toleranța cutanată la expunerea la soare, iar culoarea părului și a ochilor sunt trăsături fenotipice evidente, ce se evaluează instant de la primul contact cu pacientul. Astfel, evaluarea factorilor de risc pentru cancerul cutanat se poate efectua atât ușor, cât și rapid, fiind la îndemâna oricărui medic, fără o instruire specială în acest sens.

Atunci când un pacient se prezintă la consult pentru o leziune cutanată suspectă sau cu diagnostic incert la examenul clinic, prezența de trăsături pigmentare la risc înalt pentru carcinogeneza cutanată poate ridica mai mult gradul de suspiciune și orienta atitudinea terapeutică înspre beneficiul pacientului. Pe cât de facilă este evaluarea factorilor de risc pentru cancerul cutanat, pe atât de mari sunt beneficiile rezultate din detecția precoce a leziunilor canceroase sau precanceroase. Carcinomul bazocelular nu prezintă prognostic vital sever, fiind un cancer cutanat cu evoluție lentă și cu risc scăzut de metastazare. (5) Tratat în fazele incipiente, nu determină consecințe importante pentru pacient, nici măcar de ordin estetic, însă dacă nu este recunoscut la timp, distrucția tisulară poate fi importantă, calitatea vieții afectată și tratamentul ulterior problematic. Selecția pacienților la risc înalt este cu atât mai importantă în melanom, întrucât profilaxia și diagnosticul precoce pot face diferența între viață și moarte. (4)

Evaluarea factorilor de risc este esențială nu doar în cazul pacienților ce se prezintă pentru leziuni cutanate deja existente, ci mai ales în cazul celor care nu au asemenea leziuni, dar se prezintă pentru diverse alte afecțiuni, prezentând trăsături fenotipice evidente la risc înalt. În cazul acestor pacienți, informarea asupra riscului existent și inițierea unui proces minim de educație referitor la comportamentul sanogen de expunere la soare și de fotoprotecție corectă pot diminua în timp riscul de carcinogeneză cutanată. (34)

Caracterele fenotipice pigmentare sunt factori de risc îndelung documentați pentru cancerul cutanat. Melanina reprezintă legătura dintre diferitele trăsături fenotipice, exprimarea pigmentației unui individ fiind o trăsătură genetică. (35) Există date solide în literatură ce susțin importanța fototipului cutanat ca marker esențial de evaluare a riscului pentru carcinogeneza cutanată și, chiar dacă aceste date nu sunt încă foarte clare și în ceea ce privește corelația cu culoarea irisului, majoritatea rapoartărilor susțin totuși necesitatea de a lua în considerare această trăsătură pigmentară în procesul de evaluare a unui pacient, în cadrul profilaxiei primare pentru cancerul de piele.

BIBLIOGRAFIE

1. **Leiter U., Eigentler T., Garbe C.** Epidemiology of skin cancer. *Adv. Exp. Med. Biol.* 810, 120-40 (2014).
2. **Jemal A. et al.** Global cancer statistics. *CA. Cancer J. Clin.* 61, 69-90 (2011).
3. **Nikolaou V., Stratigos A.J.** Emerging trends in the epidemiology of melanoma. *Br. J. Dermatol.* 170, 11-9 (2014).
4. **Simionescu O., Costache M., Testori A.** Cutaneous melanoma: digital dermoscopy-essential tool for positive diagnosis. *J. Cell. Mol. Med.* 10, 991-4 (2006).
5. **Dourmishev L.A., Rusinova D., Botev I.** Clinical variants, stages, and management of basal cell carcinoma. *Indian Dermatol. Online J.* 4, 12-7 (2013).
6. **Rodolico V. et al.** Lymph node metastasis in lower lip squamous cell carcinoma in relation to tumour size, histologic variables and p27Kip1 protein expression. *Oral Oncol.* 40, 92-8 (2004).
7. **Lock-Andersen J., Drzewiecki K.T., Wulf H.C.** Eye and hair colour, skin type and constitutive skin pigmentation as risk factors for basal cell carcinoma and cutaneous malignant melanoma. A Danish case-control study. *Acta Derm. Venereol.* 79, 74-80 (1999).
8. **Gallagher R.P. et al.** Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. *Arch. Dermatol.* 131, 157-63 (1995).
9. **Zanetti R. et al.** Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-case-control study. *Br. J. Cancer* 94, 743-51 (2006).
10. **Fitzpatrick T.B.** 'Soleil et peau' [Sun and skin]. *J. Médecine Esthétique* 2, 33-34 (1975).
11. **Fitzpatrick T.B.** The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch. Dermatol.* 124, 869-71 (1988).
12. **Olsen C.M., Carroll H.J., Whiteman D.C.** Estimating the attributable fraction for melanoma: a meta-analysis of pigmentary characteristics and freckling. *Int. J. Cancer* 127, 2430-45 (2010).
13. **Kricker A., Armstrong B.K., English D.R., Heenan P.J.** Pigmentary and cutaneous risk factors for non-melanocytic skin cancer – a case-control study. *Int. J. Cancer* 48, 650-62 (1991).
14. **Anstey A.V.** in *Rook's Text Book of Dermatology* (eds. Burns T., Breathnach S., Cox N., Griffiths C.) 2924-2930 (Wiley-Blackwell, 2010).
15. **Alaluf S. et al.** Ethnic variation in melanin content and composition in photoexposed and photoprotected human skin. *Pigment Cell Res.* 15, 112-8 (2002).
16. **Tadokoro T. et al.** Mechanisms of skin tanning in different racial/ethnic groups in response to ultraviolet radiation. *J. Invest. Dermatol.* 124, 1326-32 (2005).
17. **Gallagher, R.P. et al.** Sunlight exposure, pigmentation factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. II. Squamous cell carcinoma. *Arch. Dermatol.* 131, 164-9 (1995).
18. **Andreassi L., Flori M.L., Rubegni P.** Sun and skin. Role of phototype and skin colour. *Adv. Exp. Med. Biol.* 455, 469-75 (1999).
19. **Elwood J.M. et al.** Pigmentation and skin reaction to sun as risk factors for cutaneous melanoma: Western Canada Melanoma Study. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed).* 288, 99-102 (1984).
20. **Gandini S. et al.** Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *Eur. J. Cancer* 41, 2040-59 (2005).
21. **Sneyd M.J., Cameron C., Cox B.** Individual risk of cutaneous melanoma in New Zealand: developing a clinical prediction aid. *BMC Cancer* 14, 359 (2014).
22. **Khalesi M. et al.** A meta-analysis of pigmentary characteristics, sun sensitivity, freckling and melanocytic nevi and risk of basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol.* 37, 534-43 (2013).
23. **Titus-Ernstoff L. et al.** Pigmentary characteristics and moles in relation to melanoma risk. *Int. J. Cancer* 116, 144-9 (2005).
24. **Ballester I. et al.** Multicenter case-control study of risk factors for cutaneous melanoma in Valencia, Spain. *Actas Dermosifiliogr.* 103, 790-7 (2012).
25. **Wakamatsu K., Hu D.-N., McCormick S.A., Ito S.** Characterization of melanin in human iridal and choroidal melanocytes from eyes with various colored irides. *Pigment Cell Melanoma Res.* 21, 97-105 (2008).
26. **Brachtel R., Eckes L.K.** [Eye and hair pigmentation in malignant melanomas and other malignant skin tumors]. *Hautarzt.* 31, 141-4 (1980).
27. **Brogelli L., De Giorgi V., Bini F., Giannotti B.** Melanocytic naevi: clinical features and correlation with the phenotype in healthy young males in Italy. *Br. J. Dermatol.* 125, 349-52 (1991).
28. **Toth-Molnar E., Olah J., Dobozy A., Hammer H.** Ocular pigmented findings in patients with dysplastic naevus syndrome. *Melanoma Res.* 14, 43-7 (2004).
29. **Hammer H., Tóth-Molnár E., Oláh J., Dobozy A.** [Connection between uveal melanoma and dysplastic naevus syndrome]. *Magy. Onkol.* 49, 15-8 (2005).
30. **Naldi L. et al.** Cutaneous malignant melanoma in women. Phenotypic characteristics, sun exposure, and hormonal factors: a case-control study from Italy. *Ann. Epidemiol.* 15, 545-50 (2005).
31. **Kim J.W., Seo S.H., Kye Y.C., Ahn H.H.** Colorimetric measurements of iris colour and their significance in East Asian patients with skin cancer. *Clin. Exp. Dermatol.* 35, 711-6 (2010).
32. **Moloney F.J. et al.** Detection of primary melanoma in individuals at extreme high risk: a prospective 5-year follow-up study. *JAMA dermatology* 150, 819-27 (2014).
33. **Moreira J., Moreira E., Azevedo F., Mota A.** [Cutaneous malignant melanoma: a retrospective study of seven years (2006-2012)]. *Acta Med. Port.* 27, 480-8 (2014).
34. **Glenn B.A. et al.** Sun Protection Practices and Sun Exposure among Children with a Parental History of Melanoma. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 24, 169-77 (2015).
35. **Sturm R.A., Duffy D.L.** Human pigmentation genes under environmental selection. *Genome Biol.* 13, 248 (2012).

Vizitați site-ul

SOCIETĂȚII ACADEMICE DE MEDICINĂ A FAMILIEI

www.samf.ro