



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

SARA ISABEL RODRIGUES MARTINS

MELANOMA MALIGNO E RADIAÇÃO SOLAR

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:

DR RICARDO VIEIRA

DRA MARGARIDA GONÇALO

ABRIL/2011



Título: Melanoma Maligno e Radiação Solar

Autor: Sara Isabel Rodrigues Martins

Afiliação: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Endereço: Rua Vasco da Gama, nº24, 2º B, 2430-219 Marinha Grande

Resumo

O carcinoma basocelular, o carcinoma espinhocelular e o melanoma são, respectivamente, os tipos de cancro cutâneo mais comuns. O melanoma, que tem origem a partir da transformação neoplásica dos melanócitos, é o tipo de cancro cutâneo com pior prognóstico. A sua incidência tem aumentado significativamente ao longo das últimas décadas, tendo-se associado este aumento às modificações comportamentais de exposição à radiação solar.

A radiação solar é um tipo de radiação electromagnética emitida pelo sol, sendo composta por um amplo espectro de comprimentos de onda. Dos seus componentes espectrais, chegam à superfície terrestre as radiações ultravioletas B (com comprimento de onda 290-320 nm), ultravioleta A (com 320-400 nm de comprimento de onda), visível (comprimento de onda de 400 a 700 nm) e infravermelha (com comprimento de onda superior a 700 nm). A radiação ultravioleta é mutagénica, induzindo a formação de dímeros de pirimidina e alterações oxidativas do ácido desoxirribonucleico nuclear (ADN). A consequência das alterações genéticas e epigenéticas decorrentes dos efeitos dos ultravioletas pode condicionar mutações com repercussão funcional ou alterações da expressão de diversos oncogenes ou genes oncosuppressores. Por esta razão, a exposição à radiação solar tem sido considerada um factor de risco para os três principais tipos de cancro cutâneo. A última lista de carcinogénicos da International Agency for Research on Cancer inclui a radiação ultravioleta dentro dos carcinogénicos do grupo 2A, ou seja, provavelmente carcinogénica em humanos.

De um modo geral atribui-se um risco acrescido de carcinoma espinhocelular aos indivíduos com exposição solar cumulativa elevada, predominantemente ocupacional, enquanto aqueles que se expõem de um modo intermitente parecem ter um risco acrescido de carcinoma basocelular e de melanoma. Há diversos argumentos de ordem epidemiológica, experimental em modelos animais (particularmente no peixe *Xiphophorus maculatus*), histopatológica e molecular que apontam para uma muito provável participação da radiação ultravioleta na

oncogénese do melanoma. No entanto, é improvável que este tipo de radiação seja um factor de risco para certas formas de melanoma (como o melanoma acral e o melanoma das mucosas), é muito discutível que intervenha significativamente na génese do melanoma nodular e a magnitude do seu papel na origem do melanoma de crescimento superficial (o tipo anatomoclínico mais comum) é ainda controverso.

O objectivo do presente trabalho de revisão é realizar uma confrontação crítica dos principais argumentos que apoiam ou contrariam o papel oncogénico da radiação ultravioleta no melanoma.

Palavras-chave: melanoma maligno, radiação solar, radiação ultravioleta, oncogenes, mutações

Abstract

The squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma and melanoma are the most common skin tumours. The melanoma has its origin in the melanocyte neoplastic transformation and it is the worst prognosis skin cancer. The incidence of melanoma has risen dramatically over the past decades, and have been associated to behavioural modification of sun exposure.

The sunlight is an electromagnetic radiation divided into three regions: ultraviolet (UV), visible (wavelength of 400 to 700 nm) and infrared (wavelength greater than 700 nm). The UV spectrum is further subdivided into UVA (320 to 400 nm), UVB (290 to 320 nm) and UVC (200 to 290 nm). Solar energy in the UVC range is completely absorbed by the ozone layer, and thus it does not reach to Earth's surface.

The ultraviolet radiation is mutagenic, leading to pyrimidine dimer formation through direct absorption by DNA, and DNA photooxidation. These genetic changes can lead to altered expression of oncogenes tumor or suppressor genes with functional consequences. For these reasons, the sun exposure has been considered a risk factor for the three main skin tumours. The last list of carcinogens by the International Agency for Research on Cancer includes ultraviolet radiation within the group 2A carcinogens (probably carcinogenic to humans).

Generally it's assigned an increased risk of squamous cell carcinoma to accumulated exposure to the sun, primarily occupational, while those who are exposed to intermittent patterns of exposure to sunlight seem to have an increased risk for basal cell carcinoma and melanoma. There are several arguments on epidemiological, experimental animal models (particularly the *Xiphophorus maculatus* fish), histopathological and molecular pointing to a likely involvement of ultraviolet radiation in melanoma oncogenesis. However, it is unlikely this type of radiation being a risk factor for certain types of melanoma (such as acral and mucosal melanomas). It's arguable that it's significantly involved in the genesis of nodular melanoma

and the magnitude of its role in the superficial spreading melanoma (the most common type of melanoma) is still controversial.

The objective of this review article is to perform a critical confrontation of the main arguments that support or oppose the oncogenic role of ultraviolet radiation in melanoma.

Keywords: malignant melanoma, ultraviolet radiation, sunlight, oncogenes, mutations

1. Introdução

A primeira descrição do melanoma foi atribuída a Hipócrates no século V a.C., e a presença de lesões sugestivas deste tumor foi documentada em algumas múmias Incas demonstrando a sua ocorrência esporádica desde a antiguidade. No entanto, nas últimas décadas, assistiu-se a um aumento do número de novos casos de melanoma por ano, por todo o globo. A incidência crescente de melanoma tem sido atribuída a alterações comportamentais com aumento da exposição intermitente à radiação ultravioleta (UV).

Apesar da controvérsia é universalmente aceite, na actualidade, o papel carcinogénico dos UV em alguns tipos de melanoma, em particular no melanoma de crescimento superficial.

2. Melanoma Maligno

2.1 Incidência

O melanoma cutâneo primário corresponde respectivamente a 1% e 1,8% das neoplasias malignas diagnosticadas nos sexos masculino e feminino na Comunidade Europeia (Braud et al, 2002), com 17.000 novos casos e 5.000 mortes por ano. A incidência do melanoma maligno tem vindo a aumentar a uma taxa de 3-7% por ano, mais rapidamente do que qualquer outra neoplasia. Existe uma ligeira preferência (54%) pelo sexo feminino (Braud et al, 2002). Na Europa, no ano 2000, foram diagnosticados aproximadamente 26.100 homens e 33.300 mulheres com melanoma, e aproximadamente 8.300 homens e 7.600 mulheres morreram desta neoplasia (Ferlay et al, 2001). Nos últimos 10 anos, a incidência do melanoma passou de 4 a 5 para 9 a 10 novos casos por 100 mil habitantes em Portugal (segundo a Associação Portuguesa de Cancro Cutâneo, Maio 2009).

Habitualmente verifica-se um aumento da incidência nas populações de raça branca mais próximas do equador, mas na Europa Ocidental observa-se um padrão inverso, com maior

número de novos casos no Norte, com exceção dos países montanhosos como a Suíça e Áustria, que apresentam uma incidência mais elevada que os seus países vizinhos (Vries et al, 2004). Este padrão inverso tem sido explicado pelas diferenças de fotótipo de pele e padrão de exposição solar. A população do Norte da Europa tem uma pele mais clara e tem tendência a realizar uma exposição solar recreativa do tipo intermitente junto ao equador, onde se encontram índices UV superiores. A taxa de incidência padronizada para a idade é de aproximadamente 3 casos por 100.000 indivíduos para países como Espanha e Polónia, e à volta de 14 para a Suíça e Noruega (Parkin et al, 2002).

A nível mundial, o local que apresenta a incidência mais elevada de melanoma é a Austrália, particularmente à custa do estado de Queensland (o que está mais próximo do equador, com valores de latitude entre 10° e 29°). Nesta população, o melanoma maligno é a terceira (sexo feminino) ou quarta (sexo masculino) neoplasia mais comum (segundo o Australian Institute of Health and Welfare). Estes valores caem para a oitava (mulheres) e decima sétima (homens) posição na Europa (Vries et al, 2004).

A população caucasiana da Austrália é constituída em grande parte por indivíduos de ascendência europeia que, aproximando-se do equador, passaram a estar submetidos a índices de radiação UV mais elevados do que nos países nativos. Outro aspecto importante desta proximidade ao equador é o grande número de horas de sol ao longo do dia, proporcionando maior tempo de exposição solar.

O grande aumento da incidência do melanoma nas últimas décadas torna-se um problema com reflexos nos sistemas de saúde, com um grande número de doentes a necessitar de tratamento e a frequentar consultas. A prevenção primária e secundária tem visado diminuição da taxa de mortalidade e uma estabilização da incidência. Na Europa, supõe-se que 54 a 80% dos melanomas (principalmente no que respeita ao melanoma de crescimento superficial) tenham como principal agente causal a radiação ultravioleta, pelo que se forem instituídas

práticas comportamentais mais prudentes na exposição solar, poderá mesmo assistir-se a uma diminuição da incidência.

Actualmente, em algumas regiões como a Escandinávia, atingiu-se já um “plateau” nos valores de incidência (Vries et al, 2004).

A idade média de ocorrência do melanoma aproxima-se dos 45 anos, sendo raro o seu aparecimento na pré-puberdade.

Na raça negra, o melanoma é muito menos frequente e, quando ocorre, localiza-se predominantemente nas regiões palmoplantares.

2.2 Tipos anatomoclínicos de melanoma

O melanoma é classificado de acordo com o padrão de crescimento. Podem diferenciar-se quatro tipos principais: melanoma de crescimento superficial (o mais comum), melanoma nodular, lântigo maligno e melanoma acral ou acromelanoma. Todos, excepto o melanoma nodular, apresentam inicialmente uma fase de crescimento radial. Após esta, demonstram crescimento vertical. A duração da fase de crescimento radial varia em função do tipo, desde vários anos (no lântigo maligno) até alguns meses (melanoma de crescimento superficial e acromelanoma). O melanoma nodular não apresenta crescimento radial.

O melanoma de crescimento superficial é a forma mais comum na raça branca, normalmente é associado a história de exposição solar intermitente, com história de queimaduras solares, surge habitualmente em regiões anatómicas expostas de forma intermitente ao sol, tais como região superior do dorso no sexo masculino e membros inferiores no sexo feminino. É o tipo mais comum nos indivíduos com nevos displásicos. Este tipo de melanoma evolui de forma mais rápida que o lântigo maligno e o comprometimento da derme não é incomum. Inicialmente apresenta um crescimento radial (durante vários meses a poucos anos), confinado na epiderme, após o qual se verifica um crescimento vertical, com envolvimento da

derme. Se detectado nesta fase terá pior prognóstico. Podem-se apontar quatro principais factores de risco para este tipo de melanoma: nevos displásicos e nevos congénitos pré-existentes, história familiar de melanomas, pele de cor clara, de difícil bronzeamento e excessiva exposição solar de padrão intermitente. O prognóstico destas lesões enquanto em crescimento radial é excelente, se já envolve a derme está ligado com a profundidade e volume da lesão.

O lântigo maligno é mais comum na face, pescoço e em caucasianos acima dos 50 anos, de pele clara, relacionando-se com a exposição solar ocupacional crónica. Este tipo de melanoma inicia-se por uma pequena mácula pigmentada podendo atingir vários centímetros de diâmetro se negligenciado. Está confinado à epiderme, por vezes muitos anos, sem crescimento vertical, e praticamente sem risco de metastização. No entanto, o prognóstico agrava-se se a lesão entrar na fase de crescimento vertical.

O melanoma acral ocorre nas palmas das mãos, plantas dos pés e no aparelho ungueal. É predominante na raça negra e rara nos caucasianos. A exposição solar desempenha um papel mínimo ou nulo na patogénese deste tipo de melanoma. Há uma ligeira preferência pelas idades mais avançadas e pelo sexo feminino. Os que surgem no leito subungueal podem mesmo envolver a cutícula e estruturas adjacentes do aparelho ungueal. As lesões avançadas ulceram e tornam-se hemorrágicas com frequência. O prognóstico desta forma de melanoma é reservado pelo atraso do diagnóstico.

O melanoma nodular, ao contrário dos outros tipos de melanoma, só apresenta crescimento vertical. Surge principalmente na quinta e sexta década de vida. É controversa a interferência da radiação solar nestas lesões, pois podem ocorrer em qualquer local anatómico. O seu prognóstico é o mais reservado de todos os tipos descritos acima.

2.3 Diagnóstico

O diagnóstico de melanoma assenta principalmente na clínica, exames complementares de diagnóstico não invasivos e invasivos.

Na clínica é importante reconhecer todas as lesões suspeitas precocemente. Uma lesão é suspeita e deve-se encaminhar para um especialista, quando se reconhecem os sinais ABCDE (A = Assimetria da lesão, B = Bordo e superfície irregular, C = Cor irregular, D = Diâmetro maior de 6 mm, E = Evolução de lesão pré-existente como aumento de tamanho, alteração da pigmentação, hemorragia, ferida, dor).

Braud et al (2002) referem que, em 70% dos casos, encontram-se maioritariamente as seguintes alterações: aumento do diâmetro da lesão e mudança na coloração da mesma. Sinais e sintomas como prurido, hemorragia e elevação da lesão só ocorrem em lesões mais avançadas. Por vezes, verifica-se um halo avermelhado em redor da lesão e no melanoma superficial disseminado pode existir um halo descolorado (Braud et al, 2002).

O grupo dos exames complementares de diagnóstico não invasivos inclui a microscopia de epiluminescência e a microscopia confocal.

A dermatoscopia (microscopia de epiluminescência) permite observar lesões *in vivo* com um aumento de 10 a 60 vezes. Esta técnica permite observar estruturas não visíveis a olho nu, permitindo ao clínico uma mais fácil distinção de lesões benignas e malignas.

A outra técnica de observação microscópica *in vivo* é a microscopia confocal. Nesta técnica, utiliza-se um microscópio de laser dípodo com 830 nm, com potência inferior a 16 mW a nível tecidual, aumentando 30 vezes com a lente imersa em líquido junto à pele, com uma resolução óptica de 2 µm horizontal e 5 µm vertical. Cada imagem adquirida corresponde a um corte horizontal de pele 500 × 500 µm, com uma determinada profundidade da epiderme em direcção às papilas dérmicas. Permite diferenciar nevos comuns de lesões malignas e, em alguns casos, distinguir os variados tipos anatomoclínicos de melanoma (Segura et al, 2009).

A biopsia, exame complementar de diagnóstico invasivo, fornece o diagnóstico definitivo. Aconselha-se, sempre que possível, a biopsia excisional, por permitir a aferição correcta do índice de Breslow do tumor. O índice de Breslow exprime a invasão em profundidade, baseado na espessura da lesão.

É importante que o diagnóstico seja precoce dada a agressividade desta neoplasia.

2.4 Factores de risco

Factores de Risco Actualmente Reconhecidos	
Inerentes ao Indivíduo	Variantes Fenotípicas: cabelos ruivos ou loiros, olhos azuis ou verdes
	Fotótipo Baixo: I ou II
	Efélides e lântigos actínicos
	Múltiplos nevos melanocíticos adquiridos (> 50)
	Síndrome dos nevos displásicos
	Nevos melanocíticos congénitos gigantes
	Xeroderma pigmentosum
	História pessoal de melanoma
	Imunossupressão
Não Inerentes ao Indivíduo	História familiar de melanoma
	Nível sócio-económico elevado
	Exposição à radiação ultravioleta (controversa e não aceite universalmente para todos os tipos de melanoma)

No quadro anterior encontramos os factores de risco para o melanoma maligno, actualmente reconhecidos.

a) Variantes fenotípicas: cor dos olhos, cabelos e pele

Gandini et al (2005) numa meta-análise avaliaram os factores de risco para melanoma cutâneo, estudando qual o peso das variedades fenotípicas.

Em relação à cor dos olhos apoiaram-se em 37 estudos. Alguns autores classificaram a cor dos olhos em 3 grupos: pretos/castanhos, verdes/cinzentos/avelã e azuis/cinzentos. Outros autores dividiram as cores dos olhos em 2 grupos: escuros e claros. A estimativa demonstrou que os olhos claros têm um risco mais elevado de desenvolver melanoma que os de olhos escuros, com valores de risco relativo de 1,62 com intervalos de confiança a 95% entre 1,44 e 1,81 (Gandini et al; 2005).

Para analisarem o risco de desenvolver melanoma em relação à cor do cabelo, Gandini et al (2005) basearam-se em 45 casos-controlo. Nuns estudos os indivíduos eram entrevistados por médicos ou dermatologistas, enquanto noutros, os indivíduos respondiam a um questionário. Alguns autores tinham o cuidado de questionar qual a cor natural dos cabelos, se a cor variou com a idade. A classificação da cor de cabelos foi bastante semelhante em todos os estudos. A maioria categorizou em 3 principais grupos: preto/castanho, loiro/claros ou ruivos. Embora existissem alguns autores que só criaram 2 grupos de indivíduos: cabelos claros ou escuros. Da análise de todos estes estudos, os indivíduos de cabelo ruivo são os que apresentam o risco mais elevado seguidos dos de cabelo loiro. Os de cabelo escuro apresentam o risco mais baixo.

Por último, em relação à cor da pele, obtiveram 31 estudos para colher dados. Neste ponto havia muitas diferenças entre as várias categorizações do tom de pele entre cada autor. Para diminuir o viés imposto por classificações tão díspares, Gandini et al (2005) compararam os

grupos de categorias com o tom mais escuro e com os tons de pele mais claras. A análise destes dados demonstrou que o risco era mais elevado para a pele mais clara (risco relativo de 1,92 com intervalos de confiança a 95% entre 1,61 e 2,28).

A pigmentação da pele é determinada pela presença de melanina, um pigmento polimérico que é produzido pelos melanócitos e transferido para os queratinócitos adjacentes. Os melanócitos produzem dois tipos distintos de melanina: eumelanina, de cor acastanhada ou preta e feomelanina, de cor avermelhada ou amarelada, rica em cisteína. Ambas são derivados indol de 3,4 dihidroxifenilalanina (DOPA). Estes grânulos de pigmentos dispõem-se ao redor do núcleo dos queratócitos, para impedir a lesão do ADN pela radiação ultravioleta. Os queratinócitos de pessoas com cor de pele mais escura possuem uma maior quantidade de eumelanina. Os indivíduos de pele clara têm maior quantidade de feomelanina. Enquanto a eumelanina é eficiente na protecção da pele contra radiação ultravioleta, a feomelanina age como um potente fotossensibilizador aos UV, promovendo a carcinogénese. A feomelanina tem uma capacidade limitada para absorver a radiação e aumenta o risco de existir stress oxidativo nas células. A razão eumelanina/feomelanina na epiderme influencia a susceptibilidade da pele aos UV. Depreende-se que a pele mais pigmentada tem menor incidência de melanoma porque há menor influência dos UV no genoma das células.

b) Fotótipo

Alguns factores de risco são inerentes ao indivíduo, tais como a raça. A que tem um risco acrescido é a raça branca.

A classificação do fotótipo da pele é uma classificação clínica, baseada na susceptibilidade individual de bronzear e de adquirir queimadura solar. O fotótipo do indivíduo é determinado por um questionário sobre a experiência do indivíduo na relação com a exposição solar, se bronzeia facilmente ou se adquire queimaduras com facilidade. Mas é uma classificação

limitada sem muito rigor. Uma pele clara, com um bronzear difícil, com tendência para queimaduras solares, após exposição solar (tipo I e II) está associado a um aumento do risco de melanoma e cancro cutâneo não melanoma (Kawada, 2000).

c) Efélides

Gandini et al (2005) numa meta-análise utilizaram 32 documentos independentes baseados em estudos caso-controlo que avaliaram o risco de melanoma associado à quantidade de efélides. A medição e classificação da densidade de efélides varia substancialmente de estudo para estudo. Uns autores dividiram a amostra em dois grupos: com efélides e sem efélides. Outros categorizaram em vários grupos consoante a densidade/quantidade de efélides que o indivíduo apresentava. Para diminuir o viés destas classificações, Gandini et al (2005) fizeram estimativas das categorias com maior e menor densidade de efélides. Os resultados mostram que quem possui efélides tem duas vezes o risco acrescido em relação a quem não tem. De facto, de todas as variedades fenotípicas, a presença de efélides é o factor de risco com maior significância. O risco relativo tem o valor de 2,10 (Gandini et al; 2005). Num estudo mais antigo, Bliss et al (1995) concluíram que ter elevado número de efélides a partir de idades mais jovens define um risco mais elevado do que quando surgem nas idades mais avançadas.

d) Múltiplos nevos melanocíticos adquiridos

A presença de um número elevado de nevos é considerada um factor de risco. A contagem total do número de nevos no tronco e membros inferiores (locais expostos à radiação solar de forma intermitente) está fortemente associada a melanoma. A contagem dos nevos da cabeça e membros superiores também tem alguma associação, mas mais baixa (Caini et al, 2009).

Easton et al (1991) realizaram um estudo com gémeos, que sugeriu uma susceptibilidade genética para um indivíduo ter um número elevado de nevos. Analisando a transmissão

familiar do número total de nevos verificaram que é um mecanismo muito mais complexo que o efeito de um só gene.

Os nevos podem ser induzidos pela exposição solar, o que conduziu à proposta de um modelo em que a exposição solar induzia nevos e o possível desenvolvimento de melanomas. Observou-se que a exposição solar e o número de nevos aumentavam o risco de melanoma nos portadores da mutação CDKN2A (Chaudru et al, 2001).

e) Síndrome dos nevos displásicos

Os nevos podem ser congénitos ou adquiridos. A maioria dos nevos são pequenos, simétricos e com cor homogênea. Contudo, alguns nevos têm alguns aspectos clínicos e histológicos semelhantes ao melanoma sendo referidos como nevos displásicos. Esta entidade clinicopatológica, conhecida actualmente por nevo displásico, foi descrita pela primeira vez em 1978 por Clark. Segundo Friedman et al (2009), há evidências de que a exposição solar, juntamente com susceptibilidade genética possam levar ao desenvolvimento de nevos displásicos. E a incidência destes é mais elevada nos fotótipos de pele mais clara (Fitzpatrick I e II), o que explica a maior incidência de melanomas nestes indivíduos. A frequência destes nevos displásicos nos doentes com melanoma foi descrita de 34 a 59% dos casos (Friedman et al; 2009). Vários estudos caso-controlo retrospectivos têm comprovado que o aumento do número de nevos displásicos aumenta o risco de melanoma em 12 vezes mais (Bataille et al, 1998; Grob et al, 1990; Holly et al, 1987). E o risco de melanoma aumenta com o número de nevos displásicos presentes.

Quatro estudos prospectivos verificaram que a presença de nevos displásicos conferia um risco independente para melanoma maligno, com um risco relativo de melanoma em doentes com nevos displásicos comparando com o controlo de 47 até 493 (Marghoob et al;1994). Verificou-se que estes nevos ocorrem em famílias com elevada incidência de melanomas

tendo-se definido uma síndrome de nevos displásicos. É autossômica dominante, possivelmente ligada ao cromossoma 9p21, cujo gene candidato é o CDKN2A, que codifica a proteína p16 (oncossupressor que quando mutado facilita a proliferação aberrante da célula). A prevalência da mutação da p16 nos nevos displásicos tem postulado a influência da radiação ultravioleta, porque as linhas celulares dos doentes com nevos displásicos têm demonstrado uma hiper-mutabilidade após tratamento com radiação UV. Adicionalmente, encontra-se nestes doentes uma diminuição da capacidade para reparar os danos no ADN causados pela radiação UV (Friedman et al; 2009).

Tsao et al (2003) considerando apenas os doentes com síndrome dos nevos displásicos, encontraram um risco 148 vezes superior em relação à população caucasiana geral.

f) Xeroderma pigmentosum

O xeroderma pigmentosum é uma doença genética autossômica recessiva, na qual o portador tem um defeito enzimático que o impede de corrigir as agressões que a radiação solar provoca no ADN das células, fazendo com que estes doentes apresentem a longo prazo neoplasias da pele, incluindo melanoma maligno.

O risco de melanoma pode ser 6.000 a 8.000 vezes superior ao da população em geral (Tsao H, 2005).

g) História pessoal ou familiar de melanoma

O facto de possuir antecedentes pessoais ou história familiar de melanoma (existem algumas formas de melanoma familiar com alterações dos braços dos cromossomas 1p e 9p) também são factores de risco.

Gandini et al (2005) numa meta-análise encontraram um risco relativo de 1,74 (intervalos de confiança a 95% entre 1,41 e 2,14) ao comparar indivíduos com e sem história familiar de melanoma, demonstrando que este factor de risco é significativo.

h) Imunossupressão

O facto do hospedeiro se encontrar numa situação de imunossupressão crónica torna-o mais susceptível de desenvolver lesões neoplásicas, incluindo o melanoma maligno.

Gerlini et al (2005) baseados na análise de vários estudos com transplantados em imunossupressão, descrevem um risco relativo de melanoma nos transplantados entre 2 e 5. Num desses estudos, com dados de 7192 transplantados, reportaram 177 doentes com melanoma, representando 5,2% dos cancros cutâneos após transplantação. Na população geral encontrou-se uma percentagem de melanoma de 2,7%. Verificou-se que a maioria dos transplantados que desenvolviam melanoma eram de pele clara, olhos claros e com efélides.

i) Nível sócio-económico

Estudos da distribuição do melanoma na população demonstraram um gradiente social distinto com maior incidência de melanoma no “status” sócio-económico mais elevado. Existem três explicações principais que tentam explicar esta prevalência de melanoma nas classes sociais mais altas. A primeira delas assenta na exposição solar ocupacional. Geralmente o trabalho ao ar livre está mais associado a classes sociais mais baixas, resultando num padrão de exposição crónica e cumulativa. As classes sociais mais altas têm os seus empregos em áreas cobertas, pelo que a exposição solar destes ocorre em actividades recreativas, resultando num padrão de exposição intermitente. Há dados que apoiam a maior incidência de melanoma nos indivíduos com exposição intermitente à radiação, um deles é o facto de os melanomas habitualmente surgirem em locais anatómicos expostos de forma

intermitente à radiação solar (Pearce et al; 2006). A segunda explicação prende-se com o facto das classes sociais mais altas terem ordenados mais elevados e realizarem exposição solar recreativa em locais com maiores índices UV, em locais próximos do equador, em regiões tropicais. Esta exposição aos UV faz-se de forma intermitente. Por fim, a terceira razão apontada para este gradiente positivo de melanoma no “status” sócio-económico mais elevado é o acesso mais fácil aos serviços médicos. As suas lesões são diagnosticadas e tratadas em maior número e mais precocemente que o estatuto sócio-económico mais baixo. Estes factos são apoiados por um estudo efectuado por Eiser et al (2000) e Melia et al (2000) em que as classes sociais mais baixas não aderiram aos rastreios das lesões cutâneas. Mesmo verificando-se uma maior incidência de melanoma no estatuto sócio-económico superior, a taxa de mortalidade é maior nas classes sócio-económicas mais desfavorecidas, o que aponta para um diagnóstico mais tardio e o tratamento menos bem sucedido.

j) Exposição à radiação ultravioleta

Outro factor de risco que tem sido associado ao melanoma maligno é a exposição solar, em que as radiações ultravioletas podem causar alterações no genoma e actuarem como carcinogéneo.

O principal factor de risco ambiental para o melanoma é a exposição aos UV da radiação solar, e o principal factor modificador do efeito desta exposição é a susceptibilidade individual, como a sensibilidade ao sol e pigmentação da pele.

Em estudos epidemiológicos (Eldwood and Jopson, 1997) são os indivíduos de pele, olhos e cabelo claros os que apresentam o elevado risco de desenvolver melanoma. O risco de queimadura solar também é maior nestes indivíduos, o que acresce o risco de melanoma.

Estima-se que a exposição à radiação UV é responsável por 90% dos melanomas da América do Norte e Austrália (Armstrong and Krickler, 1993), com valores semelhantes na Europa do

Norte. Existe uma associação entre a latitude e incidência do melanoma nas populações caucasianas. A incidência é maior junto ao equador onde há índices UV maiores.

Dos 57 estudos usados no artigo de revisão de Gandini et al (2005), 34 deles demonstraram que a exposição intermitente à radiação ultravioleta e o risco de melanoma estão relacionados. Apresenta-se estatisticamente significativo em 18 deles. Resumindo, os dados indicados apontam para um maior número de melanomas na raça branca, em locais geográficos com maior índice UV, e com padrão de exposição intermitente. Todos estes dados são convincentes para uma relação causal entre melanoma maligno cutâneo e radiação solar. Nem todos os tipos de melanoma terão relação comprovada com a radiação UV: os que surgem nas regiões não expostas, como o melanoma acral e o das mucosas, ou o melanoma nodular que pode ocorrer em qualquer localização anatômica. As alterações moleculares e mutações presentes nestes melanomas diferem das que se encontram nos melanomas associados aos UV.

3. Radiação Solar

3.1 Espectro solar

A radiação electromagnética do sol divide-se em três áreas espectrais: ultravioleta (UV), visível e infravermelhos. O espectro dos UV subdivide-se em UVA (320-400 nm), UVB (290-320 nm) e UVC (200-290 nm). O intervalo UVC é completamente absorvido pela camada de ozono pelo que, não atinge a superfície terrestre. Apesar de haver dados epidemiológicos a favor de que o sol participa na formação de melanoma, a acção precisa do espectro solar na formação do melanoma ainda não é conhecida. Para o cancro cutâneo não melanoma, a radiação UVB parece ser a mais carcinogénica.

3.2 Radiação ultravioleta (UV)

Embora a exposição à radiação UV esteja bem estabelecido como o principal factor de risco modificável para o desenvolvimento de melanoma, a relação entre exposição a UV e desenvolvimento de melanoma não é inteiramente clara para todos os tipos de melanoma.

Se alguns presumem que há uma progressão de passo a passo desde os melanócitos até melanoma, baseado em acumulações sucessivas de eventos genéticos, os achados de que muitos melanomas ocorrem em regiões do corpo cobertas por roupa, e que os trabalhadores em áreas cobertas têm demonstrado taxas mais elevadas de melanoma que os trabalhadores ao ar livre são paradoxais (Godar et al, 2009). Também há evidências consistentes com diferentes picos etários para a incidência de melanoma em áreas expostas e não expostas a radiação UV. Todos estes dados demonstram a complexidade da relação entre exposição solar e melanoma, sustentando a noção de que os melanomas chegam através de diferentes vias.

Existem algumas evidências que apontam o envolvimento da radiação ultravioleta B no melanoma. O facto dos raios UVB poderem ser absorvidos pelo ADN, conduzindo a fotoprodutos, como dímeros de pirimidina, levando a mutações em oncogenes críticos como o RAS (se o ADN não for correctamente reparado) com possíveis consequências, tais como, proliferação incontrolada dos melanócitos e, eventual transformação celular e formação neoplásica.

A radiação UVB pode, ela mesma, estimular a proliferação de melanócitos promovendo a divisão celular (Pedley et al, 1996). Irradiação com UVB a 75 J/m^2 esgota os níveis da proteína do retinoblastoma (pRb) nos melanócitos humanos. Esta diminuição da pRb parece ser regulada a nível da tradução da mesma. A pRb é importante para uma progressão adequada da fase G1 para S do ciclo celular, a perda desta está então relacionada com possível efeito carcinogénico (Pedley et al. 1996).

Em algumas espécies de cobaias (ratos) a radiação ultravioleta B demonstrou ser imunossupressora, podendo levar a uma diminuição da resistência a lesões tumorais.

A região do espectro solar mais imputável pelas queimaduras solares é a porção dos UVB. Como os antecedentes pessoais de queimaduras solares são um factor de risco para desenvolvimento do melanoma, pode-se novamente implicá-la na formação de alguns melanomas.

Por último, a incidência de melanoma maligno correlaciona-se com o fluxo de UVB e gradientes da mesma consoante altitude (Tsao et al., 1998).

Os efeitos nocivos deste tipo de radiação na pele estão associados com a capacidade da mesma em afectar queratinócitos e células de Langerhans, maioritariamente através da geração de fotossensibilização endógena com formação de espécies de oxigénio reactivas (ROS). Demierre and Sondak (2005) acreditam que as ROS são centrais na patogénese da transformação dos melanócitos e desenvolvimento de melanoma. Estas espécies são produzidas por reacções redox envolvendo transferência de grupos de electrões durante o transporte de electrões mitocondriais e microssomais. A sensibilização interna das células pode conduzir à produção de aniões superóxidos ($O_2^{\bullet-}$) ou de oxigénio simples, ambos aptos a agirem como segundos mensageiros em funções celulares relacionadas com crescimento e diferenciação celulares. A radiação UVB também possui capacidade de produzir danos no genoma induzindo alterações e mutações no ADN.

Após irradiação várias vias de sinalização celular são induzidas, conduzindo as células à apoptose ou sobrevivência. Contudo, o dano infligido na pele pelo stress oxidativo é bastante controlado pela rápida eliminação de ROS. Estas moléculas oxidantes também podem ser produzidas pela acção de UVB nas mitocôndrias com produção de peróxido de hidrogénio, $O_2^{\bullet-}$ e radicais hidróxido ($\bullet OH$) excedendo as defesas celulares.

A radiação ultravioleta B está associada não só, à produção de radicais livres de oxigénio, mas também à geração de óxido nítrico (NO) pela activação da sintetase de óxido nítrico (NOS). O NO está amplamente distribuído e, participa em diversos processos fisiológicos e patofisiológicos. Após irradiação por UVB, é libertado o NO, e tem sido provado que este tem um papel protector dos queratinócitos, concedendo a estas células resistência ao processo de apoptose (Weller et al, 2003). Contudo, também se observa que níveis aumentados de NO nas células podem induzir apoptose, provavelmente devido a peroxinitrito (ONOO^-), uma substância reactiva e muito oxidativa. Esta é formada a partir de uma reacção de difusão controlada entre NO e $\text{O}_2^{\bullet-}$ e é apta a induzir nitrosação e nitritação de proteínas, alterando a função de enzimas conduzindo a uma marcada citotoxicidade celular. O NO apresenta ainda capacidade de inibir, de forma reversível, a oxidase do citocromo, o último complexo da cadeia respiratória (IV) desempenhando um papel importante na regulação da fisiologia mitocondrial. Não se pode descartar o papel do NO e do ONOO^- na indução de eritema e inflamação da pele após irradiação por UVB. Maglio et al. (2005) investigaram os efeitos da radiação UVB na pele de ratos sem pêlo, estudando os efeitos na função respiratória mitocondrial e acção e expressão da NOS. Eles concluíram que a radiação UVB na pele produz alterações morfológicas correlacionadas com a disfunção respiratória mitocondrial e produção de $\text{O}_2^{\bullet-}$, ambas ocorrendo possivelmente por um aumento do NO mitocondrial. Por outro lado, a expressão de iNOS citosólico desempenha um papel, ele próprio ou por via de mediadores inflamatórios, contra a peroxidação lipídica sugerindo um papel protector das células.

Meyskens et al. (2004) propuseram que o stress oxidativo conduzia a uma perda do controlo da regulação dos melanócitos, com transformação dos mesmos e proliferação para melanoma. Vários estudos sugerem que o stress oxidativo é muito relevante para o desenvolvimento de melanoma. Verificou-se que uma dieta rica em anti-oxidantes tem um efeito protector contra

melanoma, particularmente, carotenos, vitamina C e E colocando-se a hipótese de serem protectores contra a acção foto-oxidativa da radiação solar (Anstey, 2002). Um recente estudo caso-controlo demonstrou que uma dieta rica em vitamina D e carotenos, sem hábitos alcoólicos está associada a uma diminuição do risco de melanoma (Millen et al; 2004). Estes resultados mostram a possibilidade de usar como futuro alvo o stress oxidativo para acções preventivas do melanoma.

A radiação ultravioleta tem papel mutagénico nas células. Muitas destas mutações são verdadeiras “assinaturas moleculares” dos UV. A irradiação do ADN com UV induz a formação de lesões mutagénicas e os fotoprodutos mais comuns são os CPDs, dímeros de pirimidina do tipo ciclobutano, e 6,4-fotoprodutos. As mutações de transição C→T são tipicamente formadas num ADN com fotoprodutos. Se estas mutações não forem reparadas antes da replicação do ADN pode haver desenvolvimento de lesões tumorais. Estas impressões digitais dos UV no genoma são habitualmente encontradas nos cancros cutâneos, principalmente nos não melanoma.

Errico et al (2000) analisaram seis doentes afectados com xeroderma pigmentosum, doença com uma deficiência enzimática que impede a reparação do ADN após agressão pelos UV. Nestes doentes, estudaram a nível molecular, dois genes supressores tumorais: p53 e patched (PTCH). Verificaram que alterações no gene p53 eram específicas dos UV. Os mesmos autores referem ter encontrado mutações p53 em 38 a 50% de todos os tumores examinados, incluindo melanomas. Analisaram 8 carcinomas basocelulares, 3 carcinomas espinhocelulares, 4 melanomas e 2 queratoacantomas. Encontraram a mutação p53 em 2 dos melanomas. A mutação típica causada pela radiação ultravioleta é a substituição de pares de bases, maioritariamente transições C→T, nos locais dipirimidina ou 3'C nas sequências TC ou CC. Verificaram existir uma associação entre exposição solar cumulativa e ocorrência de mutações p53. Mesmo assim, a presença desta mutação nos melanomas é bastante menor

quando comparando a presença desta nos cancros cutâneos não melanoma. Mas o facto de algumas destas impressões digitais dos UV surgirem nos melanomas (principalmente no tipo de crescimento superficial), já indicia que a radiação solar tem alguma importância na génese de alguns melanomas.

Pouco tempo após a descoberta de mutações BRAF em 60% dos melanomas, a sua presença também foi verificada em 20 a 80% dos nevos melanocíticos. Encontrou-se que a mutação no codão 599 do BRAF era comum em biopsias de lântigos dos doentes que receberam para tratamento da psoríase com PUVA. Associaram a mutação BRAF aos efeitos moleculares e celulares dos PUVA. O tipo de mutações BRAF encontradas era transições C→T ou CC→TT, ou seja mutações “assinatura” dos UV. Claro que a etiologia das mutações BRAF nas lesões melanocíticas não está totalmente esclarecida.

A mutação BRAF mais comum nos melanomas e nevos é uma substituição t1799a, ou seja, mutação V600, não num local dipirimidina, como habitualmente ocorre quando há exposição UV. Contudo, deve-se ter em consideração as propriedades das polimerases do ADN. Estas enzimas catalisam polimerização de nucleotídeos ao longo das lesões do ADN, lesões que param a progressão da replicação do ADN (Thomas et al; 2006). As sequências vizinhas do codão 600 incluem várias bases pirimidínicas, onde podem formar-se fotoprodutos formados pela absorção do UV. Resumidamente, as mutações BRAF comuns podem estar ligadas à presença de dímeros de pirimidina na vizinhança e requerem a convergência de vários eventos incomuns. Esta mutação BRAF no codão 600 activa o oncogene BRAF estimulando a via de sinalização mitogénica nos melanócitos. Teoricamente, são necessárias várias lesões por exposição solar intensa, e queimaduras solares, para acumular estes múltiplos eventos incomuns que conduzem a melanoma. Mas, com o que se sabe actualmente é impossível determinar com certeza se os UV estão envolvidos na indução das mutações BRAF nos melanomas (Thomas et al; 2006).

Os UV induzem dímeros de ciclobutano, principalmente dinucleotídeos de timina. As lesões não reparadas levam a transições GC→TA, deixando uma impressão digital mutagénica dos UV. Em cancros cutâneos não melanoma estas mutações são prevaletentes no gene supressor tumoral p53. As mutações “assinatura” dos UV não são muito frequentes nos genes Ink4a ou nos genes que são responsáveis pelo aparecimento do melanoma acral. Estas observações forneceram pouca evidência de efeitos mutagénicos da radiação UV na patogenia do melanoma. Contudo, as evidências epidemiológicas que demonstram um efeito da exposição solar na raça caucasiana são convincentes.

3.3 Modelos experimentais para estudo da oncogénese do melanoma

Para compreender melhor a acção da radiação solar na génese do melanoma maligno têm sido usados vários sistemas experimentais.

Um grupo de investigadores da América do Sul tem usado, há vários anos, um mamífero marsupial *Monodelphis domestica* para estudar a formação de melanoma com uso da radiação ultravioleta. Concluíram que, após 70 semanas de radiação UV (280 a 400 nm) com exposição média de 270 J/m², um quarto dos mamíferos desenvolveu tumores melanocíticos, incluindo doença metastática (Ley et al. 1989). Este sistema experimental pode ser útil na compreensão dos passos moleculares da oncogénese do melanoma.

Outro modelo muito popular para estudos do efeito da radiação no melanoma é um cruzamento entre dois peixes, o *Xiphophorus*. Este peixe, quando exposto a múltiplas irradiações com UV, demonstra ao dia 5 uma taxa de incidência de melanoma da ordem dos 20 a 40%. Estes resultados estão associados à expressão de um oncogene dominante *Xmrk*, promotor de formação tumoral e à inexistência de um gene repressor tumoral *R*.

Wood, et al. (2005) conduziram um estudo para compreender melhor que comprimentos de onda da radiação solar são responsáveis pela formação do melanoma e por que mecanismos

esta radiação actua. Utilizaram ressonância paramagnética de electrões para detectar quantitativamente a indução de radicais de melanina reactivos *in situ*, nas células com melanina presentes na pele do peixe *Xiphophorus sp* pela radiação UV. Foi utilizada também a derivação do espectro de acção da produção de oxidantes pelas células sensibilizadas (ω_{ox}). Este espectro de acção foi idêntico ao da indução de melanoma (ω_{mel}). Estes resultados confirmam a hipótese que a produção de radicais de melanina fotossensibilizada é o principal passo na formação de melanoma neste modelo experimental, e que a presença de melanina é indispensável nos mecanismos que levam à formação de melanoma após irradiação solar.

Outros grupos de investigadores têm usado pele humana normal enxertada em ratos sem pêlo para reproduzir o efeito da radiação UV. Nos seus estudos, a irradiação com UVB da pele com 500 J/m^2 por 9 meses leva a um dano actínico e atípicas das células do estrato espinhoso em todos os enxertos com formação de carcinomas espinhocelulares em dois enxertos. Mais recentemente, este modelo tem sido adaptado ao estudo do melanoma e alguns investigadores já reportaram a indução de melanoma com a radiação ultravioleta (Herlyn, 1997).

4. Melanoma e Radiação solar

4.1 Vias que conduzem ao melanoma

Na última década têm ocorrido muitos avanços na compreensão dos vários eventos celulares e genéticos que levam à formação do melanoma maligno. O melanoma tem origem nos melanócitos, cuja função primária é a produção de melanina. A melanina é o pigmento molecular responsável pela coloração do cabelo, olhos e pele, e pela absorção da radiação visível e ultravioleta. Pensa-se que as mutações genéticas são o acontecimento central para que ocorra a formação e crescimento de melanoma. Contudo, não é claro quantas alterações genéticas contribuem para o melanoma e em que contexto.

Estes avanços permitiram uma melhor compreensão da doença, passando para além do modelo tradicional: nevo displásico-melanoma, e identificaram-se várias vias de múltiplos oncogenes que nos levam até ao melanoma.

Algumas mutações já são conhecidas como responsáveis por levar ao desenvolvimento do melanoma humano e por contribuírem para a sua origem e crescimento em modelos animais (Dankort et al, 2009). Estas alterações genéticas encontradas no melanoma esporádico ou familiar incluem activação do oncogene BRAF^{V600E} e NRAS, e inactivação por perda de heterozigotia do gene supressor tumoral PTEN e deleção no locus supressor tumoral CDKN2A. A forma de aquisição destas mutações não é totalmente conhecida, mas muitos estudos investigam se a radiação solar, especialmente a radiação ultravioleta que é absorvida pelo ADN (ácido desoxirribonucleico nuclear) tem alguma responsabilidade na aquisição de mutações que alterem as vias de sinalização celular com o consequente desenvolvimento da lesão melanoma maligno.

O modelo tradicional de Clark, baseado na transformação dos melanócitos por passos, desde a formação de nevo, com displasia do mesmo, hiperplasia, invasão, melanoma e metástase, actualmente verificou-se ser muito incomum. Bevona et al, em 2003, verificaram que só 26% dos melanomas têm origem nos nevos, dos quais 43% derivavam de nevos displásicos. A descoberta que a maioria dos melanomas surge na pele aparentemente normal sugere vias alternativas para o aparecimento de melanoma sem passar por nevos, ou, que derivam de stem cells de melanócitos transformadas, ou de melanócitos maduros indiferenciados.

Estudos epidemiológicos recentes sugerem modelos mais complexos de vias até melanoma determinado por factores genéticos, predisposição das linhas germinativas e interacção com factores ambientais, principalmente exposição à radiação ultravioleta (figura 1, baseada em Ko et al, 2010).

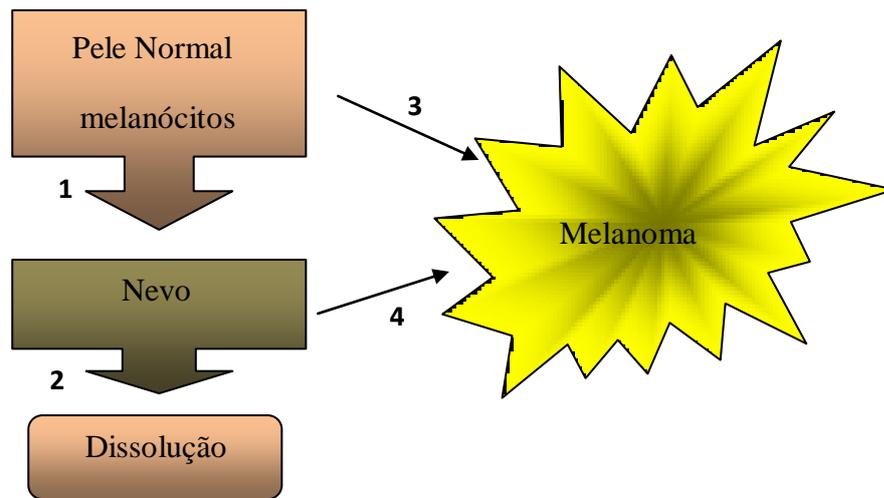


Fig.1: Modelo de área de repouso (“Rest area”) de nevo e melanoma. A pele, quando sujeita a factores ambientais (como a radiação UV), e dependendo de factores genéticos e da sensibilidade das linhas germinativas, pode sofrer alterações, com transformação dos melanócitos. Estes melanócitos transformados podem originar nevos (1). A maioria estabiliza neste estágio (rest area ou área de repouso). Mas também podem evoluir para melanoma maligno, sem passar pelo estágio de nevo (3). A probabilidade de 1 é superior à 3. Os nevos podem evoluir para a sua dissolução (2) ou evoluir para melanoma (4). A probabilidade 2 é superior à 4. Os factores que levam os melanócitos e nevos a evoluírem para melanoma são em grande parte desconhecidos, mas sabe-se que é influenciado por factores como idade, localização anatómica e género.

Neste esquema, existem vias divergentes para o melanoma cutâneo que sugere uma divisão fundamental entre indivíduos susceptíveis geneticamente para proliferação de melanócitos e indivíduos com pouca inerência para proliferação de melanócitos.

Desde o século XIX que se reconhece uma predisposição genética para o aparecimento de nevos, especialmente atípicos e melanoma (Meyle et al, 2009). Dois loci autossómicos

dominantes de grande susceptibilidade para desenvolver melanoma foram identificados em familiares com melanoma: inibidor da cinase ciclina-dependente 2A (CDKN2A) e cinase ciclina-dependente 4 (CDK4).

- CDKN2A

O CDKN2A localizado no braço curto do cromossoma 9 codifica duas proteínas oncosupressoras, p16 e p14, que sustentam o ciclo celular no ponto G1-S. A inativação, mutação somática ou um promotor silenciador do CDKN2A leva a uma proliferação celular não controlada por inativação das proteínas p14 e p16. Uma sobre-regulação do inibidor do ADN “binding 1” (proteína ID-1), um dos repressores transcricionais da p16, foi demonstrada nas formas precoces de melanoma *in situ* correlacionado com a diminuição da proteína p16 (Polsky et al, 2001). Esta inativação da transcrição da p16 nas formas precoces de melanoma leva à evasão da célula ao estado de senescência e a uma aquisição de alterações genéticas e epigenéticas que se podem associar à progressão desta neoplasia.

Penetrância de mutações define-se como, o risco de observar uma doença ao longo de um tempo, dado um determinado genótipo. Neste caso, é provavelmente influenciada pela exposição a radiação ultravioleta (UV), pois o risco de melanoma para os portadores da mutação CDKN2A varia de acordo com a localização geográfica, raças e idade das populações, por exemplo, o risco de melanoma estimado para indivíduos portadores da mutação é de 30% aos 50 anos de idade e 67% aos 80 anos de idade (Palmieri et al, 2009).

- CDK4

A mutação nas linhas germinativas CDK4, localizada no braço longo do cromossoma 12 só foi localizada num número limitado de famílias.

Estas duas mutações são responsáveis por 30 a 40% de casos de melanoma familiar, e só uma pequena percentagem da totalidade dos melanomas (Meyle et al, 2009). Colocou-se a hipótese que possam existir outros alelos de elevado risco, ou que há um risco cumulativo de várias mutações de baixo ou moderado risco. Em estudos recentes encontraram-se outras alterações genéticas chave para o aparecimento de melanoma maligno. Estas mudanças podem-se verificar em algumas vias de sinalização celular:

- Via MAP-cinase, (“mitogen-activated protein kinase” MAPK)

Tem um papel crucial para o desenvolvimento do melanoma. As mutações NRAS têm sido identificadas em 15% dos melanomas (Takata and Saida, 2006). A maioria das mutações dá-se no codão 61 (Q61R e Q61K) resultando na expressão da oncoproteína p21RAS, que permanece constitutivamente GTP ligado e activo. Ras activa Raf (cinase serina/treonina), que existe em 3 isoformas : A-Raf, B-Raf e C-Raf. Ao examinarem todas as mutações verificaram a presença da mutação somática missense BRAF em 66% dos melanomas (Davies et al, 2002). Todas as mutações foram encontradas no domínio quinase de BRAF, com uma substituição simples (T para A) do glutamato por valina no codão 600 (V600E) sendo responsável por 90% das mutações observadas. Normalmente, as mutações NRAS e BRAF são exclusivas mutuamente o que implica a activação da via MAPK em mais de 80% dos melanomas (Davies et al, 2002). Os tumores com estas mutações expressam frequentemente proteínas ERK fosforiladas, com conseqüente aumento de expressão da proteína ciclina D1, levando à progressão do ciclo celular daquelas células (figura 2, baseada em Takata M and Saida T, 2006).

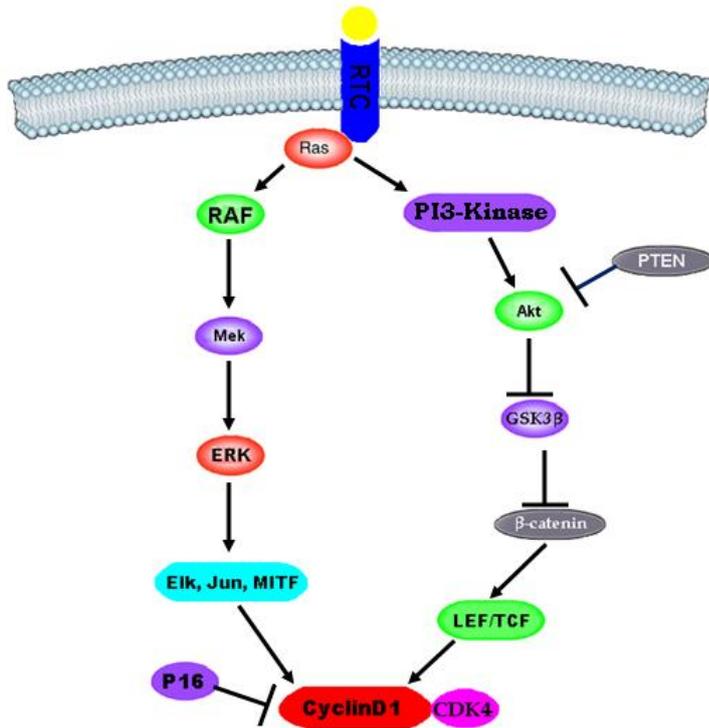


Fig.2: Vias de sinalização celular com um papel crítico no desenvolvimento do melanoma: RAS, RAF-MEK-ERK e PI3K-AKT.

- Via PI3K (fosfatidilinositol 3'-quinase)

Esta via de sinalização celular também é importante na progressão do melanoma (figura 2). A PTEN é uma fosfatase de proteínas e lipídios, que inibe a ativação da Akt pela PI3K. Uma perda de heterozigotia no braço longo do cromossoma 10 afetando o locus PTEN foi demonstrada em 30 a 50% dos melanomas (Ishiki et al, 1993). Em 10% dos melanomas foram detectadas mutações somáticas do gene PTEN. A ativação da Akt foi reportada em mais de 60% dos melanomas (Stahl et al, 2004), enfatizando a importância desta via no desenvolvimento do melanoma. A perda do gene PTEN leva à diminuição da proteína PTEN conduzindo a uma sobre-expressão de Akt3. Este aumento de Akt fosforilada eleva dramaticamente a invasão e metastização do melanoma, estando correlacionada inversamente com a sobrevivência dos doentes (Dai et al, 2005).

- Factor de transcrição associado a microftalmia (MITF)

Recentemente foi demonstrado uma amplificação do gene MITF em 10% dos melanomas primários e 20% dos melanomas metastáticos, sugerindo que o MITF é um oncogene relacionado com o melanoma (Garraway et al, 2005).

O MITF é um regulador transcricional major na diferenciação dos melanócitos, exibe actividade biológica mais associada a supressão de crescimento, do que à sua estimulação. Assim, um papel para o MITF como dominante oncogene é, à primeira vista, implausível. Contudo, a mutação BRAF e inactivação da proteína p16 acompanham a amplificação do MITF nas linhas celulares do melanoma. E a expressão ectópica de MITF associada à mutação BRAF^{V600E} transformam melanócitos humanos. Ou seja, MITF pode funcionar como oncogene para o melanoma em conjunto com a mutação BRAF, uma vez que a via do retinoblastoma (Rb) é interrompida.

4.2 Alterações genéticas no melanoma

Na actualidade deparamo-nos com inúmeros argumentos a favor e contra o papel da radiação ultravioleta no melanoma, o que acresce a dificuldade de chegar a uma conclusão. Inúmeros estudos genéticos moleculares suportam a noção que há etiologias convergentes e divergentes para o desenvolvimento de melanoma e nevo. Muitas das mutações oncogénicas inicialmente detectadas nas proliferações iniciais de melanócitos também se encontram nos melanomas (figura 3). Estes achados sugerem que nevos melanocíticos e melanomas partilham alguns gatilhos moleculares que levam a uma via proliferativa (alguns autores consideram que a radiação solar tem influência no aparecimento de nevos, assim como a proliferação destes até melanoma).

Usando hibridização genómica comparativa baseada numa matriz, Curtin et al. (2005) estudaram melanomas das 4 localizações anatómicas diferentes: acral, mucoso, pele com danos crónicos provocados pelo sol e pele sem danos crónicos causados pelo sol. Eles

estudaram e compararam os diferentes genomas destes melanomas. Demonstraram que os melanomas cutâneos da pele sem danos crônicos causados pelo sol provêm de mutações somáticas nos genes BRAF e NRAS, enquanto melanomas das peles com danos crônicos provocados pelo sol não apresentam frequentemente mutações do BRAF mas sim aumento do número de cópias do gene CCND1, este resultado leva-nos a crer que o melanoma surge por diversos caminhos ou vias. As alterações genéticas para cada melanoma são semelhantes consoante o local anatómico onde surgem. Especificamente, Thomas et al (2007) descobriram que pessoas com inúmeros nevos na região dorsal do tórax são mais predispostos a terem melanomas com alterações no BRAF ou NRAS, comparativamente com os indivíduos que apresentam poucos nevos. Contudo, estes diferentes perfis genéticos e as diversas vias etiológicas do melanoma ainda não são totalmente conhecidas (Ko et al. 2010).

Há dois tipos de melanoma em que o papel oncogénico da radiação ultravioleta é muito improvável: melanomas que se encontram em locais anatómicos não expostos habitualmente à radiação solar e que os últimos estudos demonstram que as vias de sinalização celular a partir das quais se desenvolvem, diferem bastante dos melanomas que surgem na pele. Estes melanomas são o melanoma acral que surge nas superfícies palmares, plantares e ungueais, e o melanoma das mucosas. Outro ponto a favor da pouca relevância da radiação no melanoma acral é a de que a incidência deste não varia consoante a etnia da população, ocorrendo com frequência idêntica em todas as raças e não varia com a localização geográfica.

A análise molecular dos melanomas acral e das mucosas demonstrou terem mais alterações somáticas que os melanomas cutâneos. Adicionalmente, a cascata MAPcinase não é activada pelas mesmas mutações em cada subtipo. Enquanto as mutações BRAF são altamente prevalentes nos melanomas ocorrendo na pele sem danos provocados pela radiação solar, estas mutações são menos significativas nos melanomas acral e das mucosas. Nestes subtipos de melanoma são mais comuns as mutações CDK4 e CDKN2A.

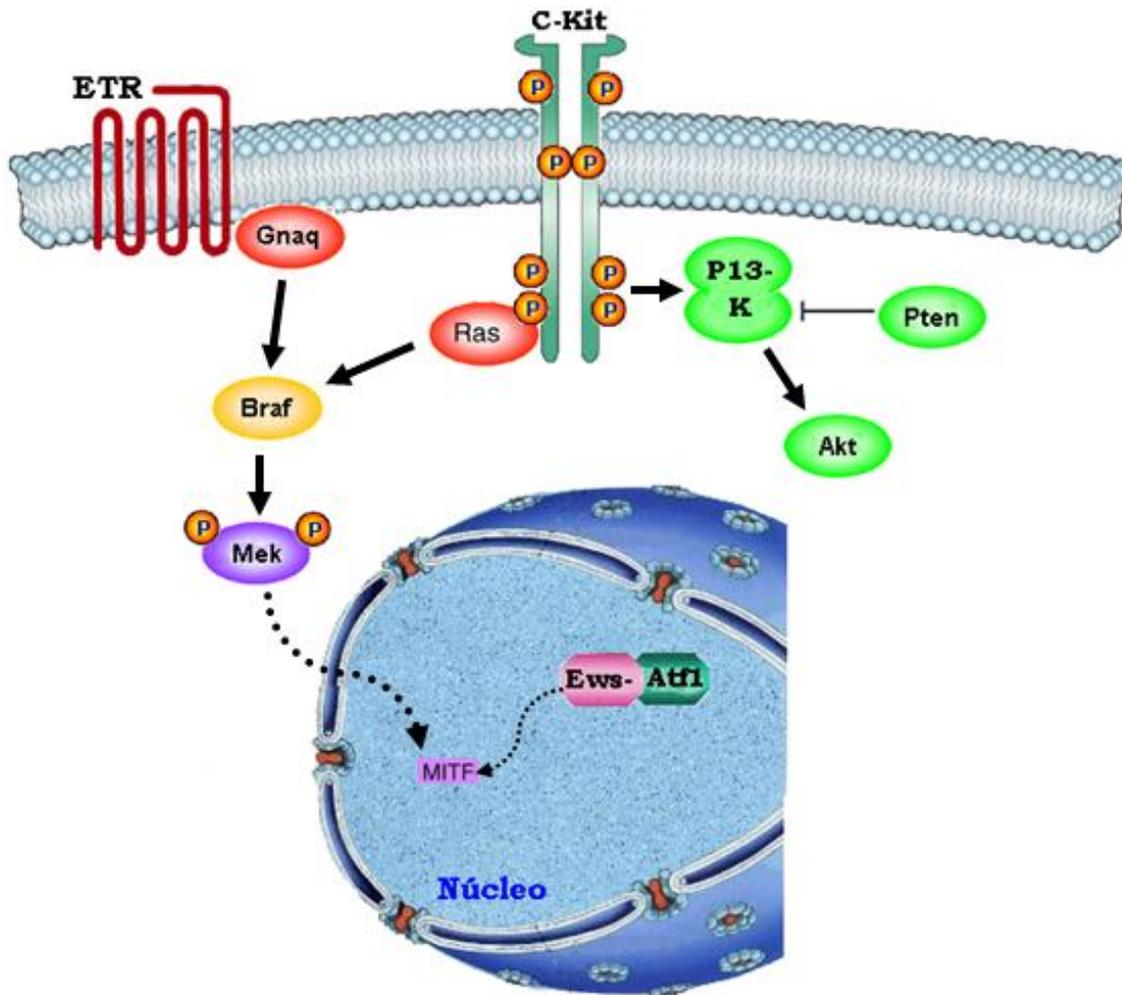


Fig.3 (Imagem baseada em Ko et al. 2010): Alterações moleculares nos melanomas e nevos. A adesão da matriz extracelular a uma integrina ou a união de um ligando a um receptor tirosina cinase (Kit) ativam Ras, levando a um desencadear de acontecimentos com ativação da via MAPcínase. Esta via é responsável pelo crescimento e diferenciação celular e indução do factor de transcrição MTF. O PI3K fosforila fosfoinosítídeos que se ligam ao Akt, o responsável pela inibição da apoptose, e levam a proteína cinase para a membrana celular. O Pten contraria estas acções. Em alguns melanomas (uveais por exemplo) ocorrem mutações no Gnaq que também activa uma via de sinalização celular mediada por um receptor

endotélico (ETR). A mutação ou amplificação do Kit é responsável por 40% dos melanomas da mucosa e acral. A mutação do Pten é responsável por 10% dos melanomas. O Akt é activado ou amplificado em 60% dos melanomas. As mutações Braf estão presentes em 60% dos nevos adquiridos e 50-60% dos melanomas nodulares e de crescimento superficial. As mutações HRas são raras nos melanomas, as NRas estão presentes em 80% dos nevos congénitos e 20% dos melanomas nodulares e de crescimento superficial.

Ao verificarem que os melanomas acral e das mucosas apresentam menos mutações BRAF, Curtin et al (2005) tentaram investigar que mecanismo alternativo activava a cascata MAPcinase nestes melanomas. Descobriram uma região comum, com um aumento de número de cópias no cromossoma 4 (4q12). Esta região contém inúmeros receptores de tirosinacinas (RTKs). Estudos imuno-histoquímicos revelaram que o gene KIT era provavelmente o responsável por estas alterações em 4q12. Curtin et al (2005) encontraram mutações ou aumento de cópias KIT em 39% dos melanomas das mucosas e 36% dos melanomas acral.

Estes dois subtipos de melanoma (da mucosa e acral) são usados como argumentos contra a influência da radiação ultravioleta na iniciação e desenvolvimento de melanoma maligno, por terem diferente forma de activação das vias de sinalização celular (não é a radiação UV que provoca as mutações que desencadeiam as alterações genéticas) e por estas lesões surgirem em locais anatómicos não sujeitos à exposição solar. Há vários argumentos que demonstram a participação da radiação ultravioleta no desenvolvimento de alguns tipos de melanoma cutâneo.

4.3 Papel da radiação solar: argumentos a favor e contra

a) Latitude

A incidência do melanoma não é uniforme no globo terrestre, há um aumento logarítmico desta com a diminuição da latitude e aumento da altitude. O aumento da incidência do melanoma está relacionado com a proximidade do equador, onde há maior incidência da radiação solar. Mas este achado epidemiológico não é completamente linear. A incidência de melanoma é superior no Norte da Europa (7 a 10 novos casos por 100.000 habitantes) relativamente a países mais próximos do equador (como Itália e Espanha com 2 a 4 casos por 100.000 habitantes). Uma explicação para este paradoxo prende-se com a influência de outros factores que podem alterar a forma de como a radiação celular é recebida e actua (variantes fenotípicas, fotótipo), isto é, a população junto ao equador terá certamente uma pele mais pigmentada, com menor risco de desenvolver melanoma quando exposto a mais radiação solar (Tsao and Sober, 1998).

b) Padrões de exposição solar

A maioria dos estudos demonstram alguma relação entre exposição solar intermitente e risco de melanoma (com risco significativo, risco relativo de 1,61 encontrado numa meta-análise por Gandini et al, 2005), mas quando o risco de desenvolver melanoma é definido pela exposição solar ocupacional surgem algumas inconsistências. Se ajustarmos os resultados dos estudos às características do indivíduo, verifica-se um efeito protector nos indivíduos que têm ocupação ao ar livre há mais de 30 anos (como agricultores ou trabalhadores de construção civil). Estas inconsistências podem ser explicadas por algumas falhas nos estudos, tais como, não existir a discriminação do tipo de melanoma que o indivíduo apresenta e qual a sua localização anatómica. Na Nova Zelândia os trabalhadores ao ar livre têm uma maior incidência de melanoma nos membros superiores e face relativamente aos trabalhadores no interior de edifícios, enquanto os últimos têm maior incidência de melanoma no tronco em relação aos trabalhadores ao ar livre (Cooke et al, 1984). Poderão existir diferenças entre uma exposição

crónica ou intermitente à radiação solar, mas há que ter em conta o viés da selecção, pois os indivíduos que apresentam maior sensibilidade à exposição solar evitarão trabalhar ao ar livre. Mas os trabalhadores no interior de edifícios também sofrem exposição solar, pelo menos, em actividades recreativas, logo a separação de indivíduos que trabalham ao ar livre e em áreas cobertas será difícil, pois os que trabalham dentro de edifícios terão sempre alguma influência do sol. Há que ter em conta o facto da exposição crónica à radiação solar (UV) estimular uma pigmentação compensatória e um espessamento do epitélio que limita um pouco os efeitos nocivos dos UV. Muitos dos que trabalham ao livre também adquirem uma protecção endógena que os trabalhadores no interior não possuem.

O tipo de melanoma mais associado à exposição solar ocupacional e cumulativa é o lântigo maligno. O que está ligado à exposição intermitente é o melanoma de crescimento superficial. Estes são os dois tipos anatomopatológicos que demonstram relação com a radiação ultravioleta.

A exposição de células relevantes a radiação ultravioleta depende não só da radiação que chega à superfície da pele, mas também da protecção oferecida pela pigmentação da pele. Esta é uma das razões apontada para a quase total ausência de carcinomas espinhocelulares na raça negra.

Os tipos de melanoma associados à radiação UV também são menos comuns na raça negra. Christophers AJ (1998) referiu que não é a radiação ultravioleta que explica a minoria de melanomas na raça negra mas os factores genéticos e hereditários. Para tal estudou os albinos da raça negra excluindo o papel protector da pigmentação da pele sem perturbação dos factores hereditários. Kromberg et al (1989) encontraram em 17 casos de cancro cutâneo biopsados nos albinos, 15 casos de carcinoma espinocelular e 2 de carcinoma basocelular, e nenhum de melanoma. Num estudo similar Lookingbill et al (1995) encontraram em 164 albinos da população negra da Tanzânia, 7 casos de carcinoma espinhocelular, 3 casos de

basocelular e nenhum de melanoma. Este estudo tem uma amostra pequena (17) pelo que uma possível conclusão de que a radiação solar não está implicada no melanoma e que só interferem os factores hereditários não pode ser tomada.

Existem provas que relacionam alguns tipos de melanoma com exposição UV colocando ênfase na teoria da exposição intermitente (principalmente o tipo mais comum: melanoma de crescimento superficial). Não são conhecidas ainda as bases desta teoria. Coloca-se a hipótese que, para se adquirir um fenótipo neoplásico, há a acumulação de múltiplas mutações sequenciais nos melanócitos.

c) Localização anatómica

O local onde surgem as lesões malignas pode sugerir que o padrão de exposição intermitente à radiação solar é responsável pelo aumento do risco de melanoma.

Os locais onde habitualmente são encontrados melanomas são, o tronco para o homem, e os membros inferiores para a mulher. Existe um estudo que prova que a incidência de melanoma nos membros inferiores aumentou nas mulheres com a mudança da moda para o uso de saias mais curtas (Bell et al, 1992). Se estas lesões fossem devidas a uma exposição solar crónica seria mais provável afectar a face, mãos e região dorsal.

Christophers AJ (1998) afirma que deveria existir maior número de lesões em áreas habitualmente expostas ao sol em relação ao número de lesões presentes em áreas habitualmente cobertas por roupa ou não expostas, se a radiação solar fosse um importante factor etiológico. E refere que esta diferença teria de ser bastante significativa. Os locais mais expostos ao sol seriam a face, pescoço, orelhas e porção dorsal das mãos. Este facto pode explicar-se pela actual teoria da exposição intermitente.

Scotto and Fraumeni (1982) calcularam que 87% dos carcinomas espinhocelulares foram encontrados nas áreas mais expostas ao sol. No carcinoma basocelular 82,5% de todas as

neoplasias surgiam nas áreas expostas. Os dados providenciados por Lee and Fraumeni (1982) demonstraram que somente 22% de todos os melanomas surgem nas áreas expostas. Estes factos podem-se explicar pelo padrão intermitente da exposição solar, ou seja, há uma associação entre melanoma e exposição solar intermitente. As regiões anatómicas expostas de forma intermitente são as que apresentam maior número de melanoma o que apoia de certa forma a participação da radiação ultravioleta no melanoma.

d) Queimaduras solares

As queimaduras são reacções inflamatórias a exposições agudas da pele a intensa radiação ultravioleta. Muitos autores consideram-nas um marcador biológico de uma dose elevada de radiação ultravioleta B que penetrou na camada basal da epiderme, nos melanócitos (Gandini et al, 2005).

Existem estudos (Dennis et al, 2008) que comprovam que antecedente de queimaduras solares aumenta o risco de desenvolver melanoma. Tem sido citado que quando ocorrem na infância o risco ainda se eleva mais.

Dennis et al (2008) conduziram uma meta-análise para quantificar a magnitude da associação entre queimadura solar e melanoma. Reviram 1300 títulos de artigos e analisaram em pormenor 270 artigos. Chegaram à conclusão que o risco de melanoma aumentava linearmente com o número de queimaduras durante todos os períodos de vida, e não só na infância. Os resultados obtidos foram os seguintes: odds ratio (OR) de 1,9 para a infância, para a adolescência um OD de 1,6 e para os adultos um OD de 1,4, com intervalos de confiança a 95% entre 1,4 e 1,8. Observa-se um aumento do risco de melanoma com o aumento do número de queimaduras solares.

e) Estudos de migrações

Vários estudos ocuparam-se de determinar o risco de desenvolver melanoma em indivíduos migrantes. Verificou-se que indivíduos de pele clara ao migrarem para regiões mais quentes têm um risco menor que a população local de pele clara. Se a migração se der ainda em criança (idade inferior a 15 anos) o risco aumenta quatro vezes mais. Evidenciou-se que a exposição solar em criança é muito importante para elevar o risco de desenvolver melanoma em idade mais avançada (Weinstock et al, 1989).

f) Luzes artificiais/solários

Normalmente a radiação emitida pelos solários são UVA (320-400 nm). Existem vários estudos com resultados controversos. Walter et al (1992) verificaram um aumento do risco de desenvolver melanoma nos utilizadores de solário (odds ratio nas mulheres de 1,45 e nos homens de 1,88), enquanto Holly et al (1995) não chegaram a estes resultados. Como se assiste a um aumento indiscriminado destes salões de beleza com solários houve necessidade de mais estudos antes de se poder assegurar que o uso destes aparelhos de bronzear é seguro. Estudos mais recentes (Autier, 2004) têm vindo a comprovar a associação entre solários e melanoma. Na Europa o uso de solário tem um forte gradiente do Sul para o Norte, com início mais precoce nos países nórdicos, estendendo-se depois ao Sul.

Até 1980 os UVB eram considerados como a parte carcinogénica da radiação solar, por ser mais eficiente que os UVA na produção de melanina e por ser 100 vezes mais potente a induzir eritema da pele. No final de 1980 caíram suspeitas sobre os UVA como possíveis carcinogénicos. Em 1992, a International Agency for Research of Cancer integraram o UVA e UVB no grupo A2, como possíveis carcinogénicos para humanos.

Em solários potentes, a intensidade da irradiação com UVA pode ser 10 a 15 vezes mais elevada que a sentida ao meio dia, no Verão. Os UVA entram mais profundamente na pele que os UVB, atingindo os melanócitos.

O facto de alguns utilizadores de solários serem vítimas de queimaduras na pele acresce ainda mais o risco de desenvolver melanoma.

Os frequentadores de solários têm um aumento da incidência do melanoma. Um estudo caso-controlo baseado na população da Suécia, demonstrou um elevado odds ratio na associação entre uso regular de solários e melanoma, com ajustamento ao fototipo de pele, cor de cabelo e número de queimaduras (Autier, 2004): OR de 1,8 (com intervalo de confiança a 95% entre 1,2 e 2,7). Este OR aumentou nos indivíduos com idade inferior a 36 anos (OR de 8,1 e intervalos de confiança 95% entre 1,3 e 49,5).

Este risco foi reconhecido pela Organização Mundial de Saúde. Só um número reduzido de países europeus possui regulamentação para utilização de solários. Na legislação portuguesa não há regulamentação bem definida, existindo várias falhas, com proibição de uso a menores e grávidas.

O reconhecimento dos benefícios médicos obtidos com doses suberitematosas da radiação solar natural já se estende aos séculos passados. Actualmente, sabe-se que certas doenças de pele, como dermatite atópica, vitiligo, psoríase beneficiam do tratamento com radiação ultravioleta.

O desenvolvimento de luzes artificiais, fontes de radiação UV para uso médico, remonta ao início do século XX. E, na segunda metade desse século, a descoberta que a implementação de uma fotoquimioterapia, combinando um aumento da absorção de fotão feita de forma sistémica, seguida de irradiação UV, mostrou que o tratamento de certas doenças acontecia em maior número de doentes. A fototerapia conduziu a pesquisas e estudos, tendo-se desenvolvido mais terapias, como PUVA, que é um dos melhores exemplos do avanço da terapia dermatológica no último quarto do século XX.

PUVA é uma modalidade terapêutica que utiliza a combinação de fármacos que aumentam a sensibilidade da pele à luz (psoraleno) e radiação UVA. Há investigação neste campo para se

descobrir novos psoralenos, que diminuam a quantidade de radiação usada e reduzir os efeitos adversos a longo termo. O efeito adverso mais importante que tem sido descrito com o uso de PUVA é o desenvolvimento de neoplasias cutâneas. Ocorrem por efeito cumulativo de altas doses de irradiação ao longo do tempo. Zanolli (2003) verificou que os doentes com mais de 200 tratamentos PUVA elevavam o seu risco de desenvolver carcinoma espinhoceular com localização mais comum na genitália masculina.

Estudos de coorte com doentes submetidos a PUVA, seguidos nos últimos 25 anos, na América do Norte demonstraram um aumento de melanoma em alguns grupos, principalmente nos tipos de pele I e II de Fitzpatrick (Stern et al; 1997). E o risco de desenvolver melanoma eleva-se mais quando os doentes receberam mais de 200 tratamentos PUVA (Stern et al; 1997). Pacientes com 15, 20 anos de tratamento que continuam num período de latência têm de ser seguidos por um aumento da incidência de melanoma, a partir dessa altura.

A explicação do aumento de incidência de cancro cutâneo em doentes tratados com altas doses de PUVA pode fazer-se pelo efeito indirecto na pele com alteração da vigilância imunológica da mesma, ou por um efeito directo no ADN dos queratinócitos, onde pode haver entrada do psoraleno no núcleo. As moléculas de psoraleno intercalam-se entre os pares de base do ADN, com a absorção do fóton de luz, formam-se ligações covalentes entre bases pirimidina adjacentes produzindo um anel ciclobutano. Se houver a absorção de um segundo fóton pelo psoraleno que se encontra neste anel, formam-se ligações transversais entre pares de bases das cadeias de ADN, o que leva a erros de replicação, com formação de células neoplásicas. Baseado no conhecimento dos mecanismos de acção do PUVA, com uso de modelos animais e humanos, foram identificadas cinco situações de risco a longo termo: cancro cutâneo não melanoma, melanoma maligno, envelhecimento acelerado da pele, cataratas e imunossupressão.

Autores concordam que estes riscos não contra-indicam o uso de PUVA, pois as vantagens deste sobrepõem-se ao risco de desenvolver estas neoplasias. O futuro reveste-se de uma tentativa de aperfeiçoar esta terapêutica, com criação de psoralenos que não consigam formar duas ligações, mas somente uma com o ADN, para se portarem como produtos monofuncionais e não permitirem uma nova ligação que leve ao início de erros de replicação, mutações e carcinogénese.

g) Uso de protector solar

Os protectores solares podem classificar-se em dois grupos consoante o seu mecanismo de acção: químicos ou físicos.

Os protectores solares químicos possuem moléculas aromáticas com grupo carbonilo permitindo a absorção da radiação ultravioleta mais energética, libertando energia menos intensa evitando dano nas células.

Os protectores solares físicos ou bloqueadores possuem ingredientes que reflectem ou dispersam a radiação ultravioleta. As últimas investigações revelaram que alguns destes ingredientes também podem absorver radiação, pelo que se designam de micropartículas inorgânicas.

O factor de protecção solar (FPS) é a relação entre a dose de radiação ultravioleta necessária para produzir eritema (queimadura solar) na pele com aplicação de 2mg/cm² de protector solar e a radiação que leva ao aparecimento de eritema sem qualquer protecção. Isto é, um FPS de 10 num indivíduo que fica com eritema em 12 minutos de exposição solar, demorará 120 minutos a apresentar queimadura após colocar o protector.

A radiação que provoca queimadura solar (eritema) é a ultravioleta B, pelo que é difícil medir qual será a protecção contra ultravioleta A. Têm sido propostos procedimentos que combinam

métodos espectro fotométricos *in vitro* e clínica *in vivo* para atribuir ao protector solar uma estrela se há baixa protecção para UVA e 4 estrelas para a maior protecção.

Os melhores protectores são aqueles que conferem protecção contra radiação ultravioleta A e B. Há maior eficácia na prevenção de queimaduras solares provocadas por UVB e maior limitação na protecção contra UVA (pelas dificuldades de quantificar qual a protecção adquirida).

O protector solar é somente um componente da fotoprotecção total. Esta é constituída por evitar horas em que há pico na intensidade solar, privilegiando o horário anterior às 10 da manhã e após as 16 horas da tarde para executar actividades, permanecer na sombra e cobrir a pele com peças de vestuário.

Indivíduos que anteriormente não se expunham ao sol por adquirirem facilmente queimaduras, evitando-as com protector solar podem aumentar o seu tempo de exposição. Tsao and Sober (1998) atribuem a responsabilidade do aumento da incidência de melanoma a este comportamento por baixa protecção contra os UVA que penetram mais profundamente na pele podendo lesar os melanócitos. Os protectores solares devem possuir ingredientes que protejam dos UVB e UVA. De seguida podem encontrar-se alguns ingredientes dos protectores solares e que protecção conferem.

Ingrediente	Protecção Conferida
Octil-salicilato	UVB
Avobenzona	UVA
Cinoxato	UVB
Oxibenzona	UVB e UVA
Óxido de zinco	Físico: UVA e UVB

h) Ozono

O ozono é um gás formado por três átomos de oxigénio, forma-se numa das camadas da atmosfera por acção da radiação ultravioleta que rompe a ligação da molécula de oxigénio (O_2) e estes átomos se combinam com moléculas de oxigénio formando ozono.

Esta camada da estratosfera serve de filtro protector à radiação UV nociva do sol que chega à superfície terrestre. Absorve toda a radiação UVC e alguma UVB. Teoricamente a diminuição desta camada levará a um aumento da radiação UV que chega à superfície terrestre.

A quantidade de ozono pode ser diminuída por acção de clorofluorcarbonetos (produzidos quando se usam aerossóis, sprays, ar condicionado, etc.) que condicionam uma degradação antropogénica do ozono estratosférico quando um átomo de cloro pode destruir 100.000 moléculas de ozono. A capacidade destrutiva é maximizada com temperaturas inferiores a 42 graus centígrados negativos.

Foi infligido na camada de ozono dano ao longo das últimas décadas, com diminuição da espessura da camada de ozono nas latitudes médias e altas. Verifica-se que esta diminuição da espessura é maior nos pólos, com intensidade máxima no chamado buraco do ozono. Considera-se buraco do ozono quando há um valor menor que 220 unidades de Dobson. Esta diminuição da camada de ozono é maior no Inverno/Primavera do que no Verão/Outono.

A constatação desta diminuição do ozono alarmou todas as comunidades internacionais, compreendendo o risco de uma chegada à superfície terrestre de grandes índices de radiação UV com danos nefastos sobre todos os seres vivos da Terra. Todos os continentes se uniram no esforço de diminuir a produção de produtos nefastos para o ozono (Protocolo de Montreal em 1987), pelo que se espera uma recuperação total desta camada aproximadamente em 50 anos (Grant et al, 2007).

Como constatado atrás, muitos autores consideram a radiação UV um factor de risco para melanoma, pelo que um aumento da radiação UVB (devido à diminuição da camada do

ozono) poderá ter algum efeito no aumento de incidência deste. Pelo contrário, Grant et al (2007) referem que os UVA desempenham um papel mais significativo na etiologia do melanoma e como o ozono não exerce efeito sobre os UVA, referem que mesmo que esta camada apresente uma diminuição, esta não terá qualquer influência sobre o aumento do risco de melanoma, ao contrário dos outros cancros cutâneos.

Slaper et al (1998) realizaram um estudo usando dados de satélite sobre a diminuição da camada do ozono e relacionaram essa diminuição com a radiação UV que chegava à Europa. Verificaram que houve aumento dos UV que chegavam ao solo, principalmente Norte e Oeste da Europa. Demonstraram que a diminuição da espessura da camada do ozono aumenta a quantidade de radiação UV a que somos expostos.

Elwood and Russel-Jones (1989) especularam que uma perda de 10% da camada do ozono aumentaria em 10 a 20% os casos de melanoma cutâneo, 25 a 35% casos de carcinoma basocelular e 50 a 60% os casos de carcinoma espinhocelular. Mas tal não se encontra de forma tão linear.

O papel do ozono no aumento da incidência das neoplasias cutâneas prova-se apenas em algumas latitudes, a principal causa para tal é a alteração comportamental face à exposição solar.

i) Idade

A associação entre exposição solar cumulativa e carcinoma espinhocelular está comprovada cientificamente. Foram realizados estudos comparativos entre os comportamentos dos vários tipos de cancro cutâneo. Marks et al (1993) afirmaram que, para se comprovar a relação entre melanoma e radiação solar, o seu comportamento deveria ser idêntico ao do carcinoma espinhocelular.

Relacionando-se num gráfico a incidência da neoplasia e idade encontrou-se, para o carcinoma espinhocelular, uma curva exponencial, com um grande aumento (da ordem de 450) dos 25 aos 75 anos. Para o carcinoma basocelular no mesmo intervalo etário há um aumento da ordem de 24 vezes superior. Para o melanoma existe um ligeiro aumento da ordem de 5. Os autores basearam-se nesta diferença para refutar a hipótese da radiação solar ser factor etiológico principal do melanoma (Marks et al, 1993).

j) Género

Christophers AJ (1998) coloca a premissa de que se o sol é o principal responsável pelo melanoma, o número de casos deste cancro cutâneo devia ser superior no homem dado estes terem maior área de pele exposta à radiação. Isto acontece no caso do carcinoma espinhocelular e basocelular, mais comuns no sexo masculino. No melanoma, há incidência semelhante entre os dois sexos, com uma ligeira preferência pelo sexo feminino.

Rácio entre sexo masculino e feminino apresenta os seguintes valores: 2,8 para o carcinoma espinhocelular, 1,6 para o basocelular e valor inferior a 1 para melanoma (Scotto and Fraumeni, 1982).

5. Conclusão

O melanoma tem sido considerado um cancro epidémico na Europa, América do Norte e Austrália nas últimas décadas. Para investigar esta epidemia têm sido conduzidos estudos etiológicos, moleculares e genéticos por todo o mundo para melhor compreender os factores de risco e apreciar a grande complexidade e heterogeneidade do melanoma.

O melanoma representa um paradigma para o estudo de determinantes de risco genéticos e ambientais, ambos poderosos factores de risco associados ao hospedeiro: alterações em genes, alguns já conhecidos e descritos anteriormente, e exposição a radiação UV.

Existem vários subtipos de melanoma, e uma das dificuldades impostas aos estudos é a de conseguir estudar separadamente os factores de risco para cada subtipo. Normalmente os estudos apoiam-se em dados obtidos para o subtipo de melanoma mais comum: melanoma de crescimento superficial.

A associação entre UV e melanoma tem sido demonstrada em alguns estudos recentes: o facto de existir um aumento do risco com a proximidade do equador e a diminuição deste risco se houver migração para estas regiões mais quentes após os 10 anos de idade. Também se verificou elevação do risco para os utilizadores de solário, fototerapia ou dos mais expostos ao sol (Gallagher et al, 2005).

Existem alguns pontos que complicam o estabelecimento da radiação UV como factor de risco para desenvolver melanoma. Um desses pontos assenta na dificuldade de medir a exposição solar, pois a medida não é precisa nem bem codificada. Não há aproximações objectivas para avaliar os diferentes padrões de exposição solar e categorizar os níveis de exposição (Gandini et al, 2005). Outro ponto importante, baseia-se no facto de os efeitos da radiação solar variarem de indivíduo para indivíduo consoante os factores dependentes daquele hospedeiro e do seu comportamento face à exposição solar. Estes factores modificadores podem ser: fotótipo da pele, variantes fenotípicas, exposições prévias a radiação, tipo de vestuário usado (se cobre várias regiões do corpo ou se há maior exposição de pele ao sol), hora do dia em que há exposição solar, altura do ano, latitude do local onde se expõe à radiação, se usa protector solar e posição na qual é sujeito à exposição da radiação (Tucker MA, 2008). Os fenótipos mais associados a risco acrescido de melanoma estão ligados a exposição a radiação UV (Tucker and Goldstein, 2003): nevos displásicos, nevos comuns adquiridos, efélides, cabelos e olhos claros, fotótipos I e II, e antecedentes de queimaduras solares. Há vários estudos que demonstram que a radiação UV tem efeito no aumento do número de nevos e numa possível progressão destes até melanoma.

Na actualidade, houve vários progressos na investigação, com descobertas das alterações moleculares e genéticas que levam os melanócitos a proliferar, assim como a acção da radiação ultravioleta nas vias de sinalização celular, com alterações que afectam oncogenes e genes oncosuppressores, com responsabilidade na progressão do ciclo celular das células e aparecimento de melanoma.

Continua a permanecer oculta a etiologia de alguns tipos de melanoma, como o melanoma acral e das mucosas, nos quais a radiação solar não terá um papel importante. Os estudos moleculares têm sido importantes, demonstrando que as mutações associadas a assinaturas UV no genoma são raras nestes tipos de melanoma, colocando-se a hipótese da existência de outros factores na promoção da oncogénese do melanoma.

Como o melanoma maligno é uma neoplasia muito agressiva, mesmo sendo controverso que a radiação solar participe consistentemente na sua génese, é importante educar as populações, para que alterem os seus comportamentos face à exposição solar, já que esta está implicada no aparecimento de outros cancros cutâneos. Esta prevenção primária passa por evitar o uso de solários, evitar exposição solar de padrão intermitente e diminuir esta exposição. Deve-se usar a educação pública como ferramenta principal para diminuir a incidência desta neoplasia, e também ensinar a reconhecer precocemente uma lesão que possa tratar-se de melanoma.

Referências bibliográficas:

Anstey AV (2002): Systemic photoprotection with alpha-tocopherol (Vitamin E) and beta-carotene. *Clin Exp Dermatol* 27(3): 170–6.

Armstrong BK, Kricger A, (1993): How much melanoma is caused by sun exposure? *Melanoma Res* 3: 395–401.

Autier P (2004): Perspectives in melanoma prevention: the case of sunbeds. *European Journal of Cancer* 40: 2367–2376.

Bataille V, Grulich A, Sasieni P, et al (1998): The association between naevi and melanoma in populations with different levels of sun exposure: joint case-control study of melanoma in the UK and Australia. *Br J Cancer* 77: 505-510.

Bell M, Beyl CM, Schopf RE et al (1992): Light exposure of the lower leg as a pathogenetic factor in the occurrence of malignant melanoma, *Dermatology* 185:257-261.

Bevona C, Goggins W, Quinn T, et al (2003): Cutaneous melanomas associated with nevi. *Arch Dermatol* 139:1620-1624.

Bliss JM, Ford D, Swerdlow AJ et al (1995): Risk of cutaneous melanoma associated with pigmentation characteristics and freckling: systematic overview of 10 case-control studies. The International Melanoma Analysis Group (IMAGE). *Int J Cancer* 62: 367-376.

Braud F, Khayat D, Kroon BBR, Valdagni R, Bruzzi P and Cascinelli N (2003): Malignant melanoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 47: 35- 63.

Caini S, Gandini S, Sera F, Raimondi S, Fagnoli M C, Boniol M, Armstrong BK (2009): Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma according to anatomical site and clinic-pathological variant. *European Journal of Cancer* 45: 3054-3063.

Chaudru V, Avril ACMF, Bressac-de-Paillerets F (2001): Effects of CDKN2A gene, naevus phenotypes and sun-related covariats in French melanoma-prone families. *Melanoma Res.* 11, S143

Cooke KR, Skegg DCG, Fraser J (1984): Socioeconomic status, indoor and outdoor work, and malignant melanoma. *Int J Cancer* 34:57-62.

Christophers, AJ (1998): Melanoma is not caused by sunlight. *Mutation Research* 422:113-117.

Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al (2005): Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 353:2135-2147.

Dai DL, Martinka M, Li G (2005): Prognostic significance of activated Akt expression in melanoma: a clinicopathologic study of 292 cases. *J Clin Oncol* 23:1473-1482.

Dankort D, Curley DP, Cartlidge RA, et al (2009): Braf (V600E) cooperates with Pten loss to induce metastatic melanoma. *Nat Genet* 41: 544-52.

Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S et al (2002): Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 417:949-954.

Demierre MF and Sondak VK (2005): Cutaneous melanoma: pathogenesis and rationale for chemoprevention. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 53:225-239.

Dennis LK, Vanbeek MJ, Freeman LEB, Smith BJ, Dawson D, Coughlin JA (2008): Sunburns and Risk of Cutaneous Melanoma: Does Age Matter? A Comprehensive Meta-Analysis. *Ann Epidemiol* 18:614–627.

Easton DF, Cox GM, Macdonald AM, Ponder BA (1991): Genetic susceptibility to naevi- a twin study. *Br. J Cancer* 64: 1164-1167.

Eiser JR, Pendry L, Greaves CJ et al (2000): Is targeted early detection for melanoma feasible? Self assessments of risk and attitudes to screening. *Journal of Medical Screening* 7: 199–202.

Elwood JM (1989): Epidemiology of melanoma: it's relationship to UV radiation linked to ozone depletion. In: Russel-Jones R, Wigley W, editors. *Ozone depletion: health and environmental consequences*. Chichester: Wiley 169-89.

Elwood JM and Jopson J (1997): Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int. J. Cancer* 73: 198–203.

Errico M, Calcagnile A, Canzona F, Didona B, Posteraro P, Cavalieri R et al (2000): UV mutation signature in tumor suppressor genes involved in skin carcinogenesis in xeroderma pigmentosum patients. *Oncogene* 19: 463 – 467.

Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM (2001): *GLOBOCAN 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0. IARC cancerbase No.5.* Lyon, IARC Press.

Friedman RJ, Farber MJ, Warycha MA, Papathasis N, Miller MK, Heilman ER (2009): The “dysplastic” nevus. *Clinics in Dermatology* 27: 103-115.

Gallagher RP, Spinelli JJ, Lee TK (2005): Tanning beds, sunlamps and risk of cutaneous malignant melanoma. *Cancer epidemiol biomarkers prev* 14:562-566.

Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P et al (2005): Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II.Sun exposure. *European Journal of Cancer* 41: 45-60.

Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P et al (2005): Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: III. Family history, actinic damage and phenotypic factors. *European Journal of Cancer* 41: 2040-59.

Garraway LA, Widlund HR, Rubin MA, Getz G, Berger AJ, Ramaswamy S et al (2005): Integrative genomic analyses identify *MITF* as a lineage survival oncogene amplified in malignant melanoma. *Nature* 436:117-122.

Gerlini G, Romagnoli P, Pimpinelli N (2005): Skin cancer and immunosuppression. *Critical reviews in Oncology/Hematology* 56: 127-136 .

Godar DE, Landry RJ and Lucas A (2009): Increased UVA exposures and decreased cutaneous vitamin D3 levels may be responsible for increasing incidence of melanoma. *Medical Hypotheses*, Volume 72: 434-443.

Grant WB, Moan J, Reichrath J (2007): Comment on “The effects on human health from stratospheric ozone depletion and its interactions with climate change”. *Photochem. Photobiol. Sci.* 6: 912-915.

Grob JJ, Gouvernet J, Aymar D (1990): Count of benign melanocytic nevi as a major indicator of risk for nonfamilial nodular and superficial spreading melanoma. *Cancer* 66:387-95.

Held MA, Curley DP, Dankort D, McMahon M, Muthusamy V, Bosenberg MW (2010): Characterization of melanoma cells capable of propagating tumors from a single cell. *Cancer Res* 70: 388-397.

Herlyn M (1997): The basic biology of melanoma. *Melanoma Res* 7:S3

Holly EA, Aston DA, Cress RD et al (1995): Exposure to sunlight, ability to tan and other risk factors relative to UV light. *Am J Epidemiol* 141:923-941.

Holly EA, Kelly JW, Shpall SN et al (1987): Number of melanocytic nevi as a major risk factor for malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* 17:459-68.

Isshiki K, Elder DE, Guerry D, Linnenbach AJ (1993): Chromosome 10 allelic loss in malignant melanoma. *Genes Chromosomes Cancer* 8:178-184.

Kawada, A (2000): Risk and preventive factors for skin phototype. *Journal of Dermatological Science* 23, Suppl. 1: S27-S29.

Ko JM, Velez NF, Tsao H (2010): Pathways to melanoma. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 29:210-217.

Kromberg GR, Castle D, Zwane EM, Jenkins T (1989) : Albinism and skin cancer in Southern Africa. *Clin. Genet.* 36: 43-52.

Lee, JAH (1982): Melanoma in D. Schottenfold, J.F. Fraumeni (Eds.). *Cancer Epidemiology and Prevention*, WB Saunders, Philadelphia, pp. 984–995.

Ley RD, Applegate LA, Padilla RS et al (1989): UV radiation induced malignant melanoma in *Monodelphis domestica*. *Photochem photobiol* 50:1-5.

Lookingbill DP, Lookingbill GL and Leppard B (1995): Actinic damage and skin cancer in albinos in northern Tanzania: findings in 164 patients enrolled in an outreach skin care program. *J. Am. Acad. Dermatol.* 32: 653–658.

Maglio DHG, Paz ML, Ferrari A, Weill FS, Czerniczyniec A, Leoni J, Bustamante J (2005): Skin damage and mitochondrial dysfunction after acute ultraviolet B irradiation: relationship with nitric oxide production. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 21: 311–317.

Marghoob AA, Kopf AW, Rigel DS, et al (1994): Risk of cutaneous malignant melanoma in patients with ‘classic’ atypical-mole syndrome: a casecontrol study. *Arch Dermatol* 130:993-998.

Marks R, Staples M, Giles GG (1993): Trends in non-melanocytic skin cancer treated in Australia: the second national survey. *Int. J. Cancer* 53:585-590.

Melia J, Harland C, Moss S, Eiser JR, Pendry L (2000): Feasibility of targeted early detection for melanoma: a population-based screening study. *British Journal of Cancer* 82: 1605–1609.

Meyle KD, Guldberg P (2009): Genetic risk factors for melanoma. *Hum Genet* 126: 449-510.

Meyskens FL, Farmer PJ, Anton-Culver H (2004): Etiologic pathogenesis of melanoma: a unifying hypothesis for the missing attributable risk. *Clin Cancer Res* 10:2581–2583.

Millen AE, Tucker MA, Hartge P et al (2004): Diet and melanoma in a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13(6):1042–1051.

Palmieri G, Capone M, Ascierto ML et al (2009): Main roads to melanoma. *J Transl Med* 7:86.

Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB (2002): Cancer incidence in five continents, vol. VIII. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 2002. IARC Scientific publication No. 155.

Pearce J, Barnett R, Kingham S (2006): Slip! Slap! Slop! Cutaneous malignant melanoma incidence and social status in New Zealand, 1995–2000. *Health and Place* 12:239-252.

Pedley J, Ablett EM, Pettit A et al (1996): Inhibition of retinoblastoma protein translation by UVB in human melanocytic cells and reduce cell cycle arrest following repeated irradiation. *Oncogene* 13:1335-1342.

Polsky D, Bastian BC, Hazan C, Melzer K, Pack J, Houghton A et al (2001) :HDM2 protein overexpression, but not gene amplification, is related to tumorigenesis of cutaneous melanoma. *Cancer Res* 61:7642-7646.

Scotto J and Fraumeni JF (1982): Skin (other than melanoma) in: D. Schottenfold, J.F. Fraumeni (Eds.), *Cancer Epidemiology and Prevention*, WB Saunders, Philadelphia, pp. 996–1011.

Segura S, Puig S, Carrera C, Palou J and Malvehy J (2009): Development of a two-step method for the diagnosis of melanoma by reflectance confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol* 61:216-229.

Slaper H, Velders GJM, Matthijssen (1998): Ozone depletion and skin cancer incidence: a source risk approach. *Journal of Hazardous Materials* 61: 77-84.

Stahl JM, Sharma A, Cheung M, Zimmerman M, Cheng JQ, Bosenberg MW et al (2004): Deregulated Akt3 activity promotes development of malignant melanoma. *Cancer Res* 64:7002-7010.

Stern RS, Nichols KP, Vakeva LH(1997): Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). *N Engl J Med* 336:1041-1045.

Takata M and Saida T (2006): Genetic alterations in melanocytic tumors. *Journal of Dermatological Science* 43:1-10.

Thomas NE, Berwick M, Cordeiro-Stone M (2006): Could *BRAF* Mutations in Melanocytic Lesions Arise from DNA Damage Induced by Ultraviolet Radiation? *Journal of Investigative Dermatology* 126:1693–1696.

Thomas NE, Edmiston SN, Alexander A et al (2007): Number of nevi and early-life ambient UV exposure are associated with BRAF-mutant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16:991-997.

Tsao H and Sober AJ (1998): Ultraviolet radiation and malignant melanoma. *Clinics in Dermatology* 16:67-73.

Tsao H, Sober A (2003): Atypical melanocytic nevi. In: Fitzpatrick's Dermatology in Internal Medicine. Freedberg IM, Eisen A, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (Eds). New York: McGraw Hill 906-916.

Tsao H (2005): The genetics of melanoma: what we know now. *The melanoma letter* 23: 1-4.

Tucker MA, Goldstein AM (2003): Melanoma etiology: where are we? *Oncogene* 22:3042-3052.

Tucker MA (2008): Is sunlight important to melanoma causation? *Cancer epidemiol Biomarkers prev* 17(3):OF1-2.

Vries E, Boniol M, Doré JF, Coeberg JWW (2004): Eurocare working group. Lower incidence rates but thicker melanomas in Eastern Europe preceding 1992: a comparison with Western Europe. *Eur J Cancer* 40(7): 1045–1052.

Vries E and Coebergh JM (2004): Cutaneous malignant melanoma in Europe. *European Journal of Cancer* 40: 2355-2366.

Walter SD, Marrett LD, From L et al (1990): The association of cutaneous malignant melanoma with the use of sunbeds and sunlamps. *Am J Epidemiol* 131:232-243.

Weinstock MA, Colditz GA, Willet WC et al (1989): Non familial cutaneous melanoma incidence in women associated with sun exposure before 20 years of age. *Pediatrics* 84:199-204.

Wood SR, Berwick M, Ley RD, Walter RB, Setlow RB and Timmins GS (2005): UV causation of melanoma in *Xiphophorus* is dominated by melanin photosensitized oxidant production. Proc Natl Acad Sci 103:4111-4115.

Zanoli M (2003): The modern paradigm of phototherapy. Clinics in Dermatology 21: 398-406.