

Relação entre o desenvolvimento do melanoma cutâneo e o estresse oxidativo

Relationship between the development of cutaneous melanoma and oxidative stress

Aline Mânica¹

Maria Teresa Granella Lang²

Resumo

O carcinoma cutâneo é a neoplasia maligna mais frequente na população brasileira, correspondendo a cerca de 25% de todas as lesões malignas registradas no País. Embora represente apenas cerca de 5% dos casos de câncer de pele, o melanoma provoca a maioria das mortes por malignidades cutâneas, pelo seu alto potencial de enviar metástases a órgãos distantes. Os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de pele tanto podem ser genéticos quanto ambientais. O prognóstico desse tipo de câncer pode ser considerado bom se detectado nos estágios iniciais.

Palavras-chave

Melanoma; Estresse oxidativo; Patologia

MELANOMA CUTÂNEO

A incidência de melanoma tem aumentado significativamente em populações caucasianas nos últimos quarenta anos, tornando-se um dos tipos de câncer mais frequentes em populações de pele clara. O melanoma é considerado o quinto câncer mais comum em homens e o sexto câncer mais comum em mulheres nos Estados Unidos, tornando-se um problema de saúde pública.⁽¹⁾

No Brasil, segundo o INCA (Instituto Nacional do Câncer), órgão vinculado ao Ministério da Saúde, o carcinoma cutâneo é a neoplasia maligna mais frequente na população brasileira, correspondendo a cerca de 25% de todas as lesões malignas registradas no País.⁽²⁾

Os três principais tipos de câncer de pele são: carcinoma de células basais, carcinoma de células escamosas, que constituem o grupo denominado câncer de pele não melanoma, e o melanoma cutâneo.⁽³⁾

O aumento da importância dada ao câncer de pele do tipo melanoma pode ser atribuído à sua elevada letalidade. Embora represente apenas cerca de 5% dos casos de câncer de pele, o melanoma provoca a maioria das mortes por malignidades cutâneas pelo seu alto potencial de enviar metástases a órgãos distantes.⁽⁴⁾

Acomete com a mesma frequência ambos os sexos, porém as maiores taxas estimadas no Brasil estão na re-

gião sul. Entre as razões para a elevada prevalência de melanoma nessa parte do País estão a composição e os hábitos de sua população: uma maioria de caucasianos expostos à radiação solar intermitente.^(4,5)

A primeira descrição que se refere ao melanoma surgiu durante o período 460 a 375 a.C. nas escrituras de Hipócrates. Mas o termo "melanoma" foi originalmente empregado em 1838 por Robert Carswell,⁽⁶⁾ que o utilizou para descrever lesões malignas pigmentadas da pele. Em 1969 Clark et al.⁽⁷⁾ aprimoraram o sistema de microestadiamento utilizando como critério os níveis de invasão da pele, e, em seguida, Breslow⁽⁸⁾ demonstrou a importância da espessura do melanoma primário. Finalmente, em 1992, Morton⁽⁹⁾ introduziu o rastreamento linfático pré-operatório e a linfadenectomia seletiva – linfonodo sentinela.⁽¹⁰⁾

O melanoma é uma neoplasia maligna que se origina nos melanócitos, células da pele produtoras de um pigmento denominado melanina, que lhe proporciona proteção contra os danos causados pela radiação ultravioleta (UV), ou a partir de uma lesão melanocítica benigna pré-existente. Seu desenvolvimento é consequência da perda dos mecanismos genéticos de controle celular, causados principalmente pelas radiações UVA e UVB.^(2,3)

A pele é a barreira entre o corpo e o ambiente agindo contra os efeitos nocivos da radiação ultravioleta e agentes químicos externos. A radiação ultravioleta é considerada o

¹Mestranda. Universidade Federal de Santa Maria – UFSM – Santa Maria, RS, Brasil.

²Universidade Comunitária da Região de Chapecó – Unochapecó – Chapecó, SC, Brasil.

Instituição: Universidade Comunitária da Região de Chapecó – Unochapecó – Chapecó, SC, Brasil.

Artigo recebido em 08/05/2014

Artigo aprovado em 01/02/2016

DOI: 10.21877/2448-3877.201600278

maior fator etiológico do câncer de pele, mas a relação entre a dose, o tempo e a natureza da exposição para o desenvolvimento do tumor ainda é incerta.⁽¹¹⁾

Os melanócitos têm como principal função a produção do pigmento melanina, que é sintetizado em organelas especiais, chamadas de melanossomas, em uma cascata enzimática envolvendo principalmente a tiroquinase e suas proteínas. Os pigmentos têm um importante papel em nosso organismo, pois ele fornece uma eficiente proteção contra os efeitos prejudiciais da radiação ultravioleta por reduzir o dano causado ao DNA e a instabilidade genômica causados pela radiação.⁽¹²⁾

O melanoma metastático decorrente da transformação do melanócito em 75% dos casos e de nevos pré-existentes em 25% dos casos é a forma mais letal de câncer de pele, tendo geralmente bom prognóstico se diagnosticado precocemente.⁽¹²⁾

O melanoma cutâneo, por suas características clínicas e histológicas, pode ser subdividido em quatro classes principais: melanoma nodular, lentigo maligno melanoma, melanoma acral e extensivo superficial. O extensivo superficial tem se mostrado com melhor prognóstico, pois tende a crescer por mais tempo na horizontal, com invasão de tecido tardia. O lentigo maligno melanoma ocorre em pacientes de terceira idade com pele clara e em áreas expostas ao sol; apresenta crescimento horizontal por longo período antes de invadir o tecido. O melanoma acral é mais prevalente em negros, pardos e orientais e se localiza nas palmas das mãos, plantas dos pés e sob as unhas. Já o melanoma nodular tende a ter pior prognóstico, pois invade rapidamente os tecidos mais profundos e provoca rapidamente metástases.⁽¹³⁾

Os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de pele tanto podem ser genéticos quanto ambientais. A causa ambiental mais significativa é a exposição excessiva ao sol, particularmente nos primeiros vinte anos de vida, com uma transformação de melanócitos benignos em fenótipos malignos. Pessoas com determinadas características físicas, em especial de pele e olhos claros, apresentam maior risco de desenvolver câncer de pele. No Brasil, a maior parte desses casos ocorre nas regiões sul e sudeste, cuja população é predominantemente branca e, portanto, mais susceptível à influência dos altos níveis de radiação UV registrados.^(3,12)

Outros fatores de risco como irritações crônicas (úlceras angiodérmica e cicatriz de queimadura) e exposição a fatores químicos, como o arsênico, também podem levar ao desenvolvimento do melanoma. Além dos fatores já citados, associam-se à história prévia de câncer de pele, história familiar de melanoma, nevo congênito (pinta escura), xeroderma pigmentoso (doença congênita que se caracteriza pela intolerância total da pele ao sol, com queimaduras externas, lesões crônicas e tumores múltiplos) e o nevo

displásico (lesões escuras da pele com alterações celulares pré-cancerosas).⁽¹⁴⁾

O prognóstico desse tipo de câncer pode ser considerado bom se detectado nos estágios iniciais. Nos últimos anos, houve uma grande melhora na sobrevida desses pacientes, principalmente devido à detecção precoce do tumor.⁽¹⁵⁾

Conhecer melhor a relação entre estresse oxidativo e o desenvolvimento do melanoma é de fundamental relevância para entendermos o mecanismo de ação dessa patologia e buscarmos terapias que reduzam a morbimortalidade nesses pacientes.

ESTRESSE OXIDATIVO E CARCINOGENESE CUTÂNEA

Espécies reativas de oxigênio (ROS) são continuamente geradas em baixos níveis durante o curso normal do metabolismo aeróbio. Podemos incluir como ROS: oxigênio e suas formas (1O_2 ; O_2) H_2O_2 , e o radical hidroxila (OH), dentre outros.⁽¹⁶⁾

As ROS são tradicionalmente consideradas tóxicas por causarem danos nas células. Porém, em concentrações fisiológicas, algumas dessas espécies estão envolvidas na regulação de processos celulares e seus níveis são cuidadosamente controlados por sistemas de específicos antioxidantes.⁽¹⁷⁾

Um descontrole entre a geração e remoção de radicais livres pode resultar em estresse oxidativo ou um estado pró-oxidante, resultando em um aumento da proliferação, adaptação, injúria celular, apoptose, envelhecimento celular, citotoxicidade e morte celular. Os radicais livres estão envolvidos em aproximadamente 150 doenças humanas, dentre elas: aterosclerose e doenças cardiovasculares, desordens autoimunes e neurodegenerativas e também no câncer.⁽¹⁷⁾

Os radicais livres estão envolvidos, segundo muitas evidências, em todas as fases de desenvolvimento do câncer. Devido aos efeitos potencialmente nocivos das ROS, as células utilizam vários mecanismos para modular os níveis intra e extracelulares, incluindo a expressão das enzimas antioxidantes superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase.⁽¹¹⁾

A exposição da pele às radiações ionizantes e raios UV, xenobióticos ou certas drogas gera ROS em quantidades excessivas que rapidamente saturam antioxidantes. A espécie reativa de oxigênio com maior capacidade de causar danos ao DNA é o radical hidroxil, pois é capaz de adicionar ligações duplas nas bases heterocíclicas do DNA e abstrair o hidrogênio da base nitrogenada timina e de cada um dos carbonos da desoxirribose. Reações de adição podem formar radicais OH, que, na presença de oxigênio, podem vir a formar radicais peroxil, utilizados como marcadores de dano oxidativo ao DNA.⁽¹⁸⁾

Ibanez et al.⁽¹⁷⁾ demonstraram haver um aumento nos níveis de H₂O₂ nas células de melanoma se comparado com os melanócitos saudáveis. Ainda concluíram que o estresse oxidativo advindo das células de melanoma está associado com aumento do dano no DNA e altas taxas de mutação.

Ação dos radicais livres

O oxigênio nos organismos aeróbios é utilizado tanto na produção de energia através da cadeia transportadora de elétrons na mitocôndria, como na membrana celular de muitas bactérias, e em inúmeras vias metabólicas fundamentais. Porém, seu consumo pode gerar substâncias tóxicas. Essas substâncias tóxicas são geradas durante o transporte de elétrons, reações enzimáticas, reações de auto-oxidação, ou, ainda, pelo grupo heme de proteínas, e são comumente chamadas de espécies reativas de oxigênio.⁽¹⁹⁾

As ROS podem infligir danos celulares quando a geração é aumentada e os mecanismos de defesa antioxidantes são sobrecarregados. Esta condição de desequilíbrio de um agente pró-oxidante/antioxidante é definida como estresse oxidativo. Danos nas membranas celulares, danos no DNA, enzimas e proteínas que contêm enxofre e hidratos de carbono estão entre os principais efeitos resultantes.⁽¹¹⁾

São vários os tipos de danos oxidativos causados pelas espécies reativas de oxigênio, e dentre esses danos podemos citar: lipoperoxidação, oxidação de proteínas e dano oxidativo ao DNA, além de inibir a atividade da tiroquinase (enzima chave na melanogênese). Altos níveis de ROS podem inibir a atividade dessa enzima por mudanças na sua estrutura.^(17,19)

Os radicais livres estão envolvidos com processos de envelhecimento, desenvolvimento de câncer, mutações e morte celular, através de alterações químicas, nas bases nitrogenadas, na ribose do DNA e na quebra de suas ligações.⁽¹⁹⁾

Processo de carcinogênese

Segundo Almeida et al.,⁽²⁰⁾ o processo de carcinogênese geralmente ocorre lentamente, podendo levar vários anos para que uma célula cancerosa origine um tumor, passando por vários estágios:

– *Estágio de iniciação*: primeiro estágio da carcinogênese. Nele as células sofrem o efeito de um agente carcinogênico que provoca modificações em alguns de seus genes. Nesta fase, as células encontram-se geneticamente alteradas, porém ainda não é possível se detectar um tumor clinicamente.

– *Estágio de promoção*: células geneticamente alteradas sofrem o efeito dos agentes cancerígenos – oncopromotores. A célula iniciada é transformada em célula maligna, de forma lenta e gradual, por meio de um longo e contínuo contato com o agente cancerígeno promotor. A suspensão do contato pode interromper o processo nesse estágio.

– *Estágio de progressão*: terceiro e último estágio e caracteriza-se pela multiplicação descontrolada, sendo um processo irreversível. O câncer já está instalado, evoluindo até o surgimento das primeiras manifestações clínicas da doença.⁽²⁰⁾

Muitos estudos confirmam que a radiação UV é um potente agente carcinógeno que provoca danos no DNA diretamente ou por meio de geração de radicais livres.^(2,21)

A ação dos raios UV sobre a pele é um processo complexo, envolvendo muitas alterações, tanto morfológicas quanto químicas. Algumas alterações na epiderme envolvem espessamento da camada espinhosa e retificação da junção dermo-epidérmica. Os queratinócitos, por sua vez, demonstram resistência à apoptose, acumulando alterações no DNA e proteínas, facilitando o processo de carcinogênese.⁽²⁾

As radiações UV, principalmente a UV-B, são potentes agentes carcinógenos, provocando danos no DNA. A carcinogênese, por ser um processo demorado, com múltiplas fases, é consequência de um desequilíbrio entre a proliferação celular e a morte celular.^(2,22)

A radiação solar UVR consiste em UVC (200-280 nm), UVB (280-320 nm) e UVA (320-400 nm). Enquanto a radiação UVC é absorvida pela camada de ozônio da atmosfera, a exposição à radiação UVA e UVB provoca danos no comprimento de onda, dependente da pele humana: UVB provoca danos diretamente no DNA, é um indutor de ROS e gerador de ROS. Os efeitos deletérios da radiação UVA em alvos celulares envolvem a fotossensibilização e geração de espécies reativas de oxigênio (ROS).⁽¹¹⁾

Estudos epidemiológicos demonstram claramente a relação direta entre radiação ultravioleta, carcinoma de células escamosas e de células basais, mas a relação entre o melanoma e a exposição solar é menos evidente. A exposição solar intermitente, sob forma de queimaduras, principalmente na infância, é o comportamento mais associado à doença nos estudos. A modificação dos nevus ao longo da vida foi também associada aos efeitos da radiação ultravioleta.⁽⁵⁾

Dados recentes têm ampliado o conceito de que a inflamação também é um componente crítico do processo de carcinogênese. A resposta inflamatória observada após a exposição aguda e crônica à radiação UVR pode contribuir para a carcinogênese cutânea por liberação de radicais livres.⁽²²⁾

Geralmente, o tumor apresenta duas fases distintas: a fase inicial, no qual a lesão ainda é plana, pequena e possui comportamento mais benigno, e a fase de crescimento vertical, com pior prognóstico, apresentando células malignas profundamente localizadas na derme reticular ou mesmo invadindo o subcutâneo. A impressão clínica é de que aproximadamente metade dos melanomas surge em associação com nevus pré-existentes, e sinais precoces em um nevo pode sugerir malignidade. Dentre esses sinais podemos incluir: variações de cor, prurido, aumento do tamanho, irregularidade das bordas e desenvolvimento de satelitose. Ulceração e sangramento são sinais tardios.⁽¹⁰⁾

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

O melanoma cutâneo nos Estados Unidos é diagnosticado geralmente em adultos com idade entre 40 e 50 anos. O Banco de Dados do Sistema Único de Saúde (Datasus) mostra que o maior número de incidências de melanoma cutâneo no Brasil ocorre acima dos 70 anos. Porém, começa-se observar um aumento significativo de diagnósticos da doença na faixa etária entre 10 e 29 anos de idade.⁽³⁾

O melanoma maligno representa 1,8% de todas as neoplasias malignas, porém corresponde a 11% dos casos de regressão tumoral espontânea, com frequência cinco a seis vezes maior do que em outras neoplasias. Nestes últimos anos ocorreram avanços importantes no estadiamento cirúrgico e tratamento primário e adjuvante que mudaram a abordagem desta neoplasia, resultando em arsenal diversificado para o tratamento do melanoma.^(19,23)

Chama a atenção que, apesar de um painel de imunomarcadores tão amplo, ainda não se consiga fazer o diagnóstico de melanoma apenas por essas técnicas. Os imunomarcadores são ferramentas que muito auxiliam no diagnóstico, especialmente em casos duvidosos, porém o diagnóstico definitivo ainda é baseado na expertise de clínicos e patologistas.⁽¹³⁾

O diagnóstico de melanoma deve ser suspeitado em toda lesão melanocítica que apresentar alteração de cor, tamanho ou forma. A presença de assimetria da lesão, bordos irregulares e mal definidos, alterações de cor e diâmetro maior que 6 mm constituem o ABCD do diagnóstico do melanoma e são indicativos de biópsia para confirmação diagnóstica. O diagnóstico precoce e tratamento cirúrgico continuam a ser a melhor arma no tratamento da doença.⁽⁵⁾

Várias características histológicas ajudam na determinação do prognóstico da doença. A espessura tumoral medida em mm (Breslow) é o fator mais importante na determinação do risco de recorrência e metástases, bem como é o principal determinante no manejo dos pacientes.⁽⁵⁾

Abstract

The skin carcinoma is the most common malignancy in the Brazilian population, accounting for about 25% of all malignant lesions recorded in Brazil. While representing only about 5% of cases skin cancer, melanoma causes the most deaths from cutaneous malignancies, for its high potential to send metastases to distant organs. Risk factors for the development of skin cancer can be both genetic and environmental. The prognosis of this type of cancer can be considered good if detected in the early stages.

Keywords

Melanoma; Cancer care facilities; Medical care

REFERÊNCIAS

1. Rastrelli M, Alaibac M, Stramare R, Sileni VC, Montesco MC, et al. Melanoma M (Zero): Diagnosis and Therapy. *ISRN Dermatology*, vol. 2013, Article ID 616170, 10 pages.

2. Sgarbi FC, Carmo ED, Rosa LEB. Radiação ultravioleta e carcinogênese. *Rev. Ciênc. Méd., Campinas*. 2007;16(4-6):245-50.
3. Souza RJ, Mattedi AP, Rezende ML, Corrêa Mde P, Duarte EM. An estimate of the cost of treating melanoma disease in the state of Sao Paulo - Brazil. *An Bras Dermatol*. 2009 Jul;84(3):237-43. [Article in English, Portuguese]
4. Battisti R, Nunes DH, Weber AL, Schweitzer LC, Sgrott I. Evaluation of the epidemiological profile and the mortality rate of the patients with primary cutaneous melanoma in Florianópolis - SC, Brazil. *An Bras Dermatol*. 2009 Jul-Aug;84(4):335-42. [Article in Portuguese]
5. Dimatos DC, Duarte FO, Vieira VJ, Vasconcellos ZA, Bins-Ely J, et al. Melanoma cutâneo no Brasil. *Arq Cat de Medicina*. 2009; 38:S14-19.
6. Robert Carswell. *Chemical analysis of melanoma*, Carswell: Path. Anat., 1838
7. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*. 1969 Mar;29(3):705-27.
8. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 1970 Nov; 172(5):902-08.
9. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ, Cochran AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992Apr;127(4):392-9.
10. Wainstein AJA, Belfort FA. Conduta para o melanoma cutâneo. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2004;31(3):204-14.
11. Sander CS, Chang H, Hamm F, Elsner P, Thiele JJ. Role of oxidative stress and the antioxidant network in cutaneous carcinogenesis. *Int J Dermatol* 2004;43:326-35.
12. Bertolotto C. Melanoma: From Melanocyte to Genetic Alterations and Clinical Options, *Scientifica*, vol. 2013, Article ID 635203, 22 pages, 2013.
13. Marques SA, Marques MEA, Espósito ACC. Sinais de alerta nas lesões melanocíticas. *Rede Câncer*: 36-37, 2013.
14. Brasil. Instituto Nacional de Câncer. Prevenção do câncer da pele. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2003, 49(4): 203.
15. Brasil. Ministério da Saúde. INCA Instituto Nacional de Câncer José Alencar, 2013. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma/definicao>
16. Bickers DR, Athar M. Oxidative stress in the pathogenesis of skin disease. *J Invest Dermatol*. 2006 Dec;126(12):2565-75.
17. Ibanez IL, et al. Breakthroughs in Melanoma Research. In: ___. *Reactive Oxygen Species in the Biology of Melanoma*. Dr Yohei Tanaka (Ed.). InTech, 2011. Cap.1, p. 3-23.
18. Dizdaroglu M, Jaruga P, Birincioglu M, Henry Rodriguez H. Free radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement. *Free Radic Biol Med*. 2002;32(11):1102-15.
19. Halliwell B, Gutteridge J. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Nova York: Oxford University Press. 1: 851pages, 2007.
20. Almeida VL, Leitão A, Reina LCB, Montanari CA, Donnici CL, Lopes MTP. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: Uma introdução. *Quim. Nova*. 2005;28(1):118-29.
21. Kryston TB, Georgiev AB, Pissis P, Georgakilas AG. Role of oxidative stress and DNA damage in human carcinogenesis. *Mutat Res*. 2011 Jun 3;711(1-2):193-201.
22. Federico A, Morgillo F, Tuccillo C, Ciardiello F, Loguercio C. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *Int J Cancer*. 2007 Dec 1;121(11):2381-6.
23. Seque CA, Ianhez M, Maehara LSN, Higashi VS, Santos IDAO, Yamada S, et al. Dificuldade diagnóstica e mau prognóstico associados à regressão de melanoma cutâneo primário. *Surg Cosmet Dermatol*. 2010;2(1):55-9.

Correspondência

Aline Mânica

*Avenida Senador Atilio Fontana, 591 E – Efapi
89809-000 – Chapecó, SC*