

ALTERAÇÕES GENÉTICAS E CANCRO CUTÂNEO

Diana Maria Sousa Simões de Almeida⁽¹⁾

⁽¹⁾ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Correspondência:

Diana Maria Sousa Simões de Almeida

Rua Egas Moniz, nr. 4, 4435-223, Rio Tinto, Gondomar

Email: di.di16@hotmail.com

Lista de siglas

PTCH- patched

CDK- cinase ciclino-dependente

CKI- inibidor da cinase ciclino-dependente

SMO- proteína G transmembranar Smotherned

SHH- sonic hedgehog

UV- ultravioleta

ADN- ácido desoxirribonucleico

QA- queratose actínica

HPV- papillomavirus humano

HIV- vírus da imunodeficiência humana

SIDA- síndrome da imunodeficiência adquirida

UPD- dissomia uniparental

PUVA- psoraleno + UVA

UVA- ultravioleta A

PTEN- homólogo da fosfatase e da tensina

AMP- adenosina 3,5 monofosfato

mTOR- alvo mamífero da rapamicina

GDP- guanosina- 5' difosfato

GRB2- receptor do factor de crescimento da proteína de ligação 2

GTP- guanosina-5'-trifosfato

MEK- cinase MAPK

PIP2- fosfatidilinositol 4,5-bifosfato;

PIP3- fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfato;

Rb- proteína do retinoblastoma;

PKC- cinase 1 dependente fosfatidilinositol;

PI3K- cinase 3-fosfatidilinositol;

E2F- factor de transcrição que controla a transcrição das ciclinas

MAPK- proteina cinase mitogeno-activada

NOTCH- proteína transmembranar que influencia o destino celular

AKT- gene que leva à produção da cinase AKT interveniente na apoptose

ERK – cinase mitogeno-activada

BAD- promotor da morte celular programada

BAX- promotor da morte celular programada

WNT- factor solúvel que induz a proliferação celular

KIT- proto-oncogene

FHIT- tríade de genes de histidina frágil

PTPRD- receptor tipo D do gene proteína tirosinofosfatase

Apaf-1- factor pró-apoptótico activador de protease

MC1R- receptor melanocortina 1 humano

BRAF- proteína integrante da via MAPK

RAS-activa a via MAPK

MDM2- proteína que se associa ao TP53 diminuindo a sua semi-vida

BCL-X- inibe a apoptose

BCL-2- inibidor da apoptose

Índice

Lista de siglas	2
Resumo	6
<i>Abstract</i>	7
Introdução	8
Materiais e Métodos	11
Desenvolvimento	12
Carcinogénese	12
Ciclo Celular	14
Oncogenes e genes supressores tumorais	16
Invasão/ Metastização	19
Cancro de pele não-melanoma	20
Factores de risco	20
Estrutura e função do gene <i>p53</i>	36
<i>p53</i> mutado	39
Estrutura e função do <i>Patched</i>	41
<i>PTCH</i> mutado	42
Patogénese do carcinoma basocelular	43
Patogénese do carcinoma espinhocelular	49
Cancro de pele melanoma	57
Introdução	57
Factores de risco para melanoma cutâneo	59
Síndrome familiar do nevo displásico (FAMMM)	65
Patogénese	68
Vias celulares sinalizantes no melanoma	71
Discussão/Conclusão	77
Referências Bibliográficas	80

Resumo

O cancro tem um impacto emergente nas sociedades actuais, surgindo muitas vezes associado aos hábitos de vida das populações inclusive às suas actividades ocupacionais.

A maioria dos cancros têm uma forte componente genética, seja por herança de mutações ou mutações induzidas por factores externos associadas a alterações dos sistemas reguladores de mutações.

O cancro de pele é um exemplo paradigmático que mostra como factores externos podem gerar mutações capazes de originar neoplasias, como é o caso da acção das radiações UV na pele.

O conhecimento de quais as mutações mais frequentemente implicadas no processo de malignização e o porquê do seu aparecimento é uma importante ferramenta, que pode futuramente ser valiosa permitindo controlar e talvez tratar essas mesmas mutações.

O presente trabalho pretende fazer uma revisão da literatura desta temática. Para tal realizou-se pesquisa com recurso a livros da especialidade e artigos científicos em diversos *sites* como Pubmed, New England Journal of Medicine, Journal of the American Academy of Dermatology, entre outros. O recorte temporal dos artigos seleccionados situa-se entre 1961 e 2013.

Ficou patente que as mutações implicadas no cancro de pele são em grande número, mas também que nem todos os mecanismos estão completamente esclarecidos.

Palavras-chave: Carcinoma espinhocelular, carcinoma basocelular, melanoma, mutação.

Abstract

Cancer as an increasingly emerging impact on current societies and it often appears associated with lifestyles of populations including their occupational activities.

Most cancers have a strong genetic component, either by inheritance of mutations or mutations induced by external factors associated with changes in the regulatory systems of mutations.

Skin cancer is a paradigmatic example of how external factors can cause mutations that can lead to cancer, such as the action of UV radiation on the skin.

Knowing which mutations are more frequently involved in the malignant process and why its appearance is an important tool that can be valuable in the future allowing you to control and perhaps treat these same mutations.

This study aimed to review the literature on this subject. For this survey was carried out with the use of specialty books and scientific articles in various sites like Pubmed, New England Journal of Medicine, Journal of the American Academy of Dermatology, among others. The time frame of the selected articles is between 1961 and 2013.

It became apparent that mutations implicated in skin cancer are large in number, but not all mechanisms are fully understood.

Key words: Squamous cell carcinoma, Basal cell carcinoma, melanoma, mutation.

Introdução

O cancro é um problema de saúde pública com elevada incidência e prevalência causando grande mortalidade e morbilidade nas populações.

O progresso da investigação, associado ao desenvolvimento das técnicas terapêuticas, permitiu aumentar a sobrevida dos doentes com cancro, proporcionando desta forma uma maior atenção para os aspectos relacionados com a qualidade de vida.

A saúde é a condição mais valorizada para a grande maioria das pessoas, constituindo um conceito dinâmico sobre o qual influem diversos factores.

A doença, particularmente a doença oncológica, gera nas pessoas sentimentos de insegurança e medo. É ainda uma doença muito temida, não só pela complexidade da mesma mas também por ter repercussões a diversos níveis da vida das pessoas.

Com o aumento da esperança média de vida há cada vez mais idosos, conseqüentemente, a probabilidade de ter cancro aumenta pelo facto das mutações serem mais frequentes, sendo estas causadas por uma maior debilidade nos mecanismos de protecção e reparação do ADN.

Em geral surge como resultado de acumulação de mutações de ganho de função em oncogenes e mutações de perda de função nos genes supressores tumorais.

O presente artigo de revisão foca um tipo de cancro cada vez mais prevalente – o cancro de pele. Seja por uma maior esperança de vida seja por haver uma maior exposição solar ao longo da vida, em termos quantitativos, cumulativos, ou em termos qualitativos, traduzidos por sucessivas exposições agudas intermitentes.

Os cancros de pele podem dividir-se genericamente em melanoma e não-melanoma onde estão incluídos diversos tipos tais como queratoacantoma, carcinoma das células de Merkel, sarcoma de Kaposi, entre outros, sendo os mais frequentes o carcinoma basocelular e o espinhocelular. Os dois últimos são abrangidos no presente trabalho. Cerca de 90% dos

cancros não-melanoma e 86% dos cancros do tipo melanoma estão associados a radiação ultravioleta (UV) do sol.¹

Só nos Estados Unidos da América o cancro de pele é o cancro mais comum atingindo 3,5 milhões de casos anualmente. O carcinoma basocelular é a forma de cancro de pele mais comum sendo feitos anualmente cerca de 2,8 milhões de diagnósticos. Já o carcinoma espinhocelular ocupa o segundo lugar com 700.000 casos diagnosticados por ano, em que 2% dos doentes (entre 3.900 e 8.800 pessoas) morreram devido à doença em 2012. Estima-se que 40-50% dos Americanos que vivam até aos 65 anos irão ter carcinoma basocelular ou espinhocelular pelo menos uma vez. No que diz respeito ao melanoma estima-se que haja 76.690 novos casos de melanoma invasivo e 9.490 mortes nos EUA.²

Segundo o Registo Oncológico Nacional respeitante ao ano de 2007 a taxa de incidência de melanoma por 100.000 habitantes foi de 788 sendo 332 a taxa referente ao sexo masculino e 456 ao sexo feminino. No que diz respeito aos restantes cancros de pele a taxa de incidência por 100.000 habitantes foi de 118 dos quais 53 foi a taxa referente ao sexo masculino e 65 ao sexo feminino. A taxa de mortalidade anual em 2007 por 100.000 habitantes para melanoma foi de 1,8 sendo 1,8 a taxa referente ao sexo masculino e 1,7 ao sexo feminino. A taxa de mortalidade para os restantes cancros de pele situou-se em 1,5 sendo a taxa de mortalidade para o sexo masculino de 1,6 e 1,5 referente ao sexo feminino.⁹⁴ As projeções do Registo Oncológico da Região Norte apontam para 281 novos casos de melanoma cutâneo em 2015 subindo até aos 340 novos casos em 2020.⁹⁵

Sendo a população Portuguesa uma das mais envelhecidas da Europa e em associação a uma exposição solar elevada devido ao grande número de horas de sol do país é expectável que o número de casos de cancro de pele aumente.

Pareceu-me pertinente este tema porque não há compilações recentes em Português das diversas alterações genéticas que estão subjacentes ao aparecimento do cancro cutâneo.

Apenas artigos que focam alterações específicas ou um tipo de cancro específico. O objectivo é sumariar as mais importantes alterações genéticas (devidas a doenças genéticas ou induzidas por factores externos) que estão na base do aparecimento dos diferentes cancros de pele sejam melanoma ou não melanoma. Os cancros abordados são o carcinoma basocelular, espinhocelular e melanoma. Inicialmente é feita uma revisão geral do ciclo celular, carcinogénese e patogénese por forma a contextualizar o tema, sendo depois analisados genes supressores tumorais e oncogenes e diversas patologias onde essas alterações genéticas estão implicadas. No final surgem as conclusões.

Materiais e Métodos

Este é um estudo de revisão, desenvolvido com recurso a livros da especialidade e busca de artigos na internet através de um motor de busca utilizando as seguintes frases: “mutations and skin cancer”, “genetic disorders and skin cancer”, “p53 mutation and skin cancer”, “squamous cell carcinoma mutations”, “mutations melanoma”, “basal cell carcinoma and mutations”. Os artigos seleccionados foram consultados no site da PubMed assim como no site da American Cancer Society e revistas online que incluem o British Journal of Cancer, Journal of Investigative Dermatology, Nature, The Lancet Oncology, Journal of the American Academy of Dermatology, Proceedings of the National Academy of Sciences, Science e New England Journal of Medicine.

A revisão sistemática responde a uma pergunta específica e utiliza métodos explícitos e sistemáticos para identificar, seleccionar e avaliar criticamente os estudos, para coletar e analisar os dados desses estudos a serem incluídos na revisão.

O recorte temporal abrangeu o período compreendido entre 1961 e 2013.

Os artigos foram seleccionados procurando quais as mutações mais frequentemente associadas ao cancro de pele e também pelas revistas onde foram publicados. Artigos em que eram abordadas as mutações pretendidas mas noutra tipo de cancros foram excluídos.

Após o levantamento, procedeu-se à análise dos dados. Estes foram agrupados por tipo de cancro, ou seja, patogénese, mutações, factores de risco e síndromes genéticas agrupadas em cada tipo de cancro (carcinoma espinhocelular, carcinoma basocelular e melanoma).

Desenvolvimento

Carcinogénese

A transformação maligna representa a transição para um fenótipo maligno e baseia-se na acumulação progressiva de alterações genéticas. Apesar de não estar comprovado, a transformação maligna ocorre numa célula de onde um tumor desenvolvido se origina. A carcinogénese é o processo pelo qual o cancro é originado e inclui uma panóplia de eventos que culminam com o crescimento de um tumor maligno.

As formas mais comuns de cancro surgem em células somáticas e são predominantemente de origem epitelial (pele, próstata, mama, cólon e pulmão), seguido de cancros provenientes de células de linhagem hematopoiética (leucemia e linfoma) e mesenquimais (sarcomas). As mudanças graduais envolvem uma acumulação de erros (mutações) em vias reguladoras vitais que controlam a divisão celular, a apoptose, senescência, interação célula-célula, interação célula-matriz e morte celular. Cada uma destas alterações fornece uma vantagem de crescimento selectivo, resultando num aumento líquido da população de células tumorais. Um certo grau de instabilidade genómica é provavelmente necessário para atingir um número suficiente de mutações. A taxa de mutação espontânea não é suficientemente elevada para explicar a velocidade com a qual o cancro se desenvolve e assim as células de tumor exibem um " fenótipo mutante " com uma maior taxa de mutação em comparação com as células vizinhas normais. A diminuição da eficiência em sistemas de reparação do ADN é um importante mecanismo que leva a um " fenótipo mutante". O conhecimento dos eventos envolvidos na carcinogénese foi obtido a partir de estudos experimentais em culturas de células e em animais, bem como a partir de estudos clínico-patológicos em seres humanos. As alterações celulares, moleculares e genéticas que representam a iniciação e progressão do tumor podem ter correlações histopatológicas.

Alterações genéticas primárias que conduzem ao início de cancro podem ser identificadas e validadas em sistemas experimentais, mas em investigações clínicas tal não é viável. A progressão é atribuída aos eventos que ocorrem após transformação maligna e pode em parte ser definida pela histologia. Este modelo de várias etapas inclui estágios definidos de desenvolvimento do tumor, acompanhados por recursos que incluem múltiplos eventos genéticos e epigenéticos envolvendo diferentes vias de sinalização. As alterações específicas no ADN, significando diferentes etapas no desenvolvimento do cancro, foram descritos pela primeira vez para o cancro colorretal. Este modelo ilustra acessos genéticos distintos adquiridos durante a passagem do epitélio normal a cancro metastático e fornece suporte para a hipótese de carcinogénese *multi-hit*. As particularidades do cancro também têm sido descritas a partir de uma perspectiva funcional e consistem numa série molecular, bioquímica e celular de características que são compartilhadas pela maioria dos cancros humanos. Seis características foram propostas e incluem a auto-suficiência no que diz respeito aos sinais de crescimento, insensibilidade aos sinais anticrescimento, a evasão de apoptose, um potencial replicativo ilimitado, uma angiogénese sustentada e a invasão de tecido / metástases. A auto-suficiência em relação aos sinais de crescimento pode ser alcançada pela activação de oncogenes. A perda da função de genes de supressão tumoral resulta na proliferação descontrolada devido à insensibilidade aos sinais anticrescimento. A evasão à apoptose pode ser alcançada através da inactivação do gene supressor tumoral *p53* e produção de factores de sobrevivência. A telomerase constitutivamente activa pode tornar o potencial replicativo ilimitado. A produção de factores de crescimento vasculares endoteliais resulta em angiogénese sustentada e a inactivação de moléculas de adesão celular, como por exemplo a E-caderina, facilita a migração celular necessária para invasão tecidular e metástase. A ordem pela qual esses recursos são adquiridos não é estática e varia entre os diferentes tipos de cancro. Várias características podem ser conseguidas através de uma única alteração genética,

enquanto uma característica pode requerer diversas alterações genéticas. Por exemplo, a inactivação do gene supressor tumoral *p53* pode resultar em insensibilidade a sinais anticrescimento, resistência à apoptose e aumento da angiogénese. Além disso, a deficiência de controlo do ciclo celular e das vias da apoptose contribui para o "fenótipo mutante". Em indivíduos predispostos ao cancro numa idade precoce, certas características resultam de alterações na linha germinativa e são portanto transportadas em cada célula. Xeroderma pigmentoso, melanoma familiar (defeito no controlo do ciclo celular; mutação *CDKN2A* [*INK4a*]), síndrome de Li-Fraumeni (defeito na célula controle do ciclo/apoptose; mutação *p53*) e síndrome de Gorlin-Goltz (defeito no controlo da proliferação/diferenciação; mutações genéticas *PTCH*) são exemplos de como mutações nos genes individuais na linha germinativa promovem o desenvolvimento de cancro.³

Ciclo Celular

O crescimento celular normal é influenciado por factores internos, incluindo sinais que regulam a proliferação, diferenciação e morte celular. A proliferação envolve replicação do ADN e mitose numa série de eventos denominada ciclo celular (fig.1). Três pontos de controlo primários (G1, G2 e M) actuam para permitir uma divisão celular bem-sucedida. A regulação das transições G1, G2 e M envolve, maioritariamente, três famílias de proteínas: ciclinas, cinases ciclino-dependentes (CDKs) e inibidores de cinases ciclino-dependentes (CKIs). CDKs regulam a fosforilação de proteínas-chave envolvidas na progressão do ciclo celular. A concentração e o equilíbrio das ciclinas versus CKIs regulam a actividade das CDKs. Estas são activadas por factores mitogénicos de crescimento e são removidas por proteólise (mediada pela ubiquitina) de uma forma cíclica, estando essa mesma activação correlacionada com as diferentes fases do ciclo celular. A transição G1 é crítica e é regulada

por uma complexa actuação de macromoléculas influenciada por factores de crescimento, hormonas e contactos celulares. O factor chave é o grau de fosforilação de Rb. Se, no ponto de controlo G1, Rb estiver subfosforilada, a proliferação celular é bloqueada e a célula é mantida em G1. A repressão pode ser revertida pela fosforilação mediada por CDK. Este ciclo de fosforilação/desfosforilação pode regular reversivelmente a progressão do ciclo celular e a taxa de proliferação (ver fig.1). Há duas famílias principais de CKIs e ambas estão envolvidas no ponto de controlo G1. A família dos inibidores de CDK4, também referidos como INK4, consistem em *p15*, *p16*, *p18* e *p19*. Estes inibidores ligam-se especificamente a CDK4 e CDK6. A outra família de CKIs é menos específica no que concerne o tipo de CDK a que se liga e inclui o complexo de inibidores CDK-ciclina *p21*, *p27* e *p57*. A expressão destes CKIs é, em parte, específica para cada tecido. O locus *CDKN2A* (*INK4A*), que está envolvido no melanoma familiar, tem uma função extraordinária; codifica dois tipos distintos de mRNA ao alterar o quadro de leitura (daí ARF ou “alternative reading frame) e estes dois tipos de mRNA são regulados independentemente. Como resultado, os dois produtos proteicos (*p16* e *p14ARF*) têm diferentes sequências de aminoácidos e consequentemente funções diferentes. *P16* é um CKI que bloqueia a fosforilação da Rb, enquanto a *p14ARF* liga *MDM2*, o que resulta num aumento do *p53* através da interferência com a ansa de feedback do *p53-MDM2*. Assim, tanto a activação do *p16* como do *p14ARF* levam à paragem do ciclo celular através de diferentes percursos e a sua disfunção pode originar proliferação celular. Nos carcinomas, alterações dos CKIs e ciclinas são frequentes, enquanto mutações activadores nas CDKs são raras, e.g. poucas famílias com melanoma familiar foram descritas com mutações em CDK4. Alterações no *p53* e Rb são também comuns no cancro humano.³

Oncogenes e genes supressores tumorais

Os oncogenes, descritos por um código de três letras (*ras*, *myc*, *src*, *fos*), são genes que adquirem potencial de transformação como resultado de alterações genéticas.⁶⁷ Mais de 4000 “genes do cancro” foram identificados em vias de regulação do destino celular (ver exemplos na tabela 1).

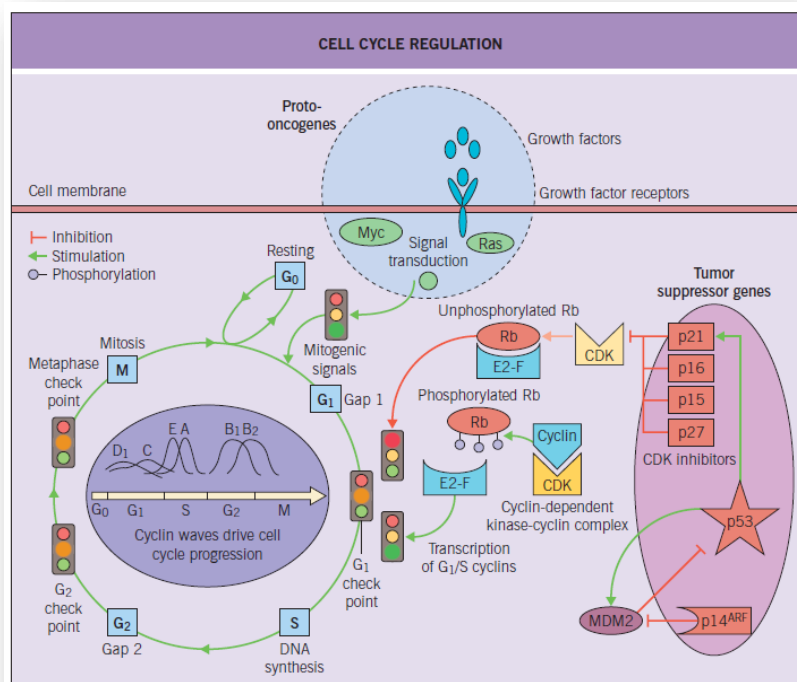


Fig.1 **O ciclo celular.** Na divisão celular normal, o primeiro intervalo (fase G1, 8-30h) prepara a célula para a síntese de ADN (fase S, 8h). O intervalo G1 inclui uma conexão à interfase prolongada (fase G0) representando as células quiescentes capazes de entrar em G1 após estímulo apropriado. Algumas células que saem do ciclo celular e entram em fase G0 estão destinadas a diferenciação terminal ou senescência, afastadas irreversivelmente do ciclo celular. Após a fase S, a reorganização da cromatina ocorre no segundo intervalo (fase G2, 3h) anterior à mitose (M, 1h). A diferenciação, que tem uma correlação com a proliferação, tem lugar em G0 após a saída de G1. As ondas de ciclina, um mecanismo de progressão celular, são ilustradas dentro do ciclo celular. Os proto-oncogenes que actuam como forças motrizes do ciclo celular (semáforos verdes) aparecem a verde. Os genes supressores tumorais, que regulam o ponto de controlo G1 (semáforos vermelhos), estão a vermelho. Os semáforos amarelos representam pontos de controlo no ciclo celular. CDK, cinase ciclino-dependente; E2-F, factor de transcrição que controla a transcrição das ciclinas; Rb, proteína de retinoblastoma.³

Para os oncogenes, a alteração num dos dois alelos herdados leva a ganho de função que é dominante (sobre o alelo não afectado). Em contrapartida, os genes supressores tumorais actuam de uma forma recessiva, isto é, uma mutação num só alelo não tem efeito (ver fig. 2).

EXAMPLES OF ONCOGENES AND TUMOR SUPPRESSOR GENES IMPLICATED IN CARCINOGENESIS				
Gene			Protein product	
Name	Function	Chromosome	Location	Function
<i>sis</i>	Oncogene	22	Extracellular	Platelet-derived growth factor (PDGF)
<i>ras</i>	Oncogene	11	Membrane	GTPase
<i>src</i>	Oncogene	20	Cytoplasm/membrane	Tyrosine kinase
<i>raf</i>	Oncogene	3	Cytoplasm/membrane	Serine/threonine kinase
<i>myc</i>	Oncogene	8	Nucleus	Transcription factor
<i>fos</i>	Oncogene	14	Nucleus	Transcription factor
<i>Rb</i>	Suppressor gene	13	Nucleus	Cell cycle regulator
<i>p53</i>	Suppressor gene	17	Nucleus	DNA repair, apoptosis
<i>bcl-2</i>	Suppressor gene	18	Mitochondria	Apoptosis

Tabela 1 Exemplos de oncogenes e genes supressores tumorais implicados na carcinogénese. Um oncogene não mutado é frequentemente referido como “proto-oncogene” e codifica a proteína que é parte de rede necessária para a regulação do ciclo celular.³

A consequência biológica de uma mutação recessiva torna-se visível quando o segundo alelo normal se perde. A perda deste alelo é designada de perda de heterozigotia e representa a alteração num gene, de um estado de heterozigotia para homozigotia (ver fig.3). Os genes supressores tumorais são de uma importância crítica na carcinogénese humana.

O gene *p53* é frequentemente inactivado por uma mutação pontual e ao contrário do que acontece nos genes supressores tumorais clássicos (que actuam de forma recessiva), as mutações do *p53* podem actuar de uma forma negativa-dominante. Isto acontece porque a

proteína *p53* é uma proteína tetramérica e a oligomerização de um produto alelo mutante e o produto de um alelo normal resultam numa proteína inactiva.

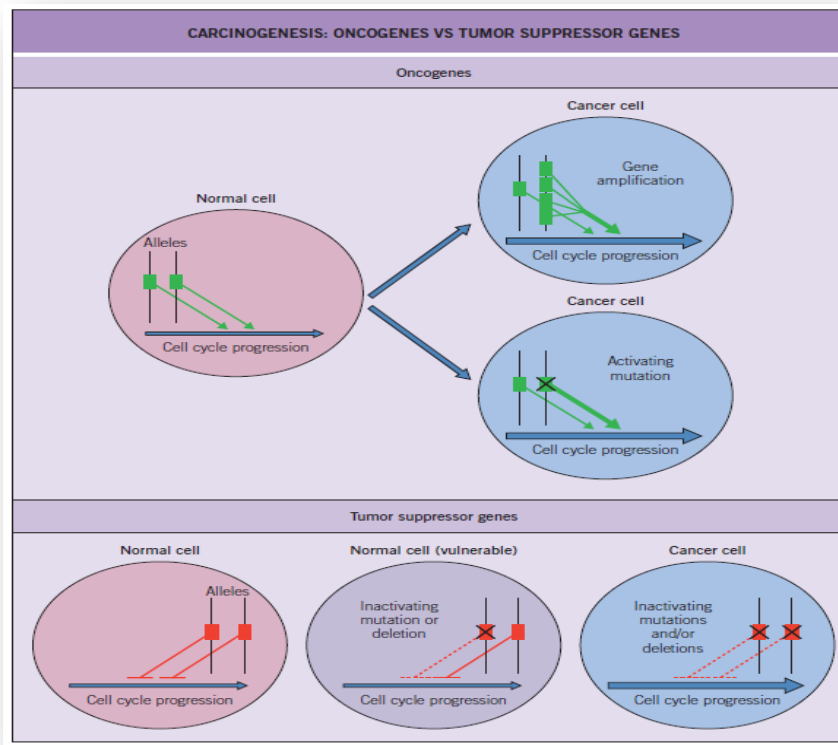


Fig.2 Carcinogénese: oncogenes vs genes supressores tumorais. Um oncogene actua como um acelerador no ciclo celular, aumentando a proliferação celular. Oncogenes são proto-oncogenes que adquiriram mutações activadoras ou amplificações. O gene supressor tumoral actua como um “travão” no ciclo celular, diminuindo a proliferação celular. Os genes supressores tumorais são inactivados por mutações em ambos os alelos.³

O aparecimento de cancro pressupõe potencial replicativo ilimitado relacionado com o encurtamento dos telómeros e formação de novos vasos sanguíneos (angiogénese) que é essencial para o crescimento da massa tumoral (permite suprimir crescentes necessidades de oxigénio e nutrientes). A angiogénese é iniciada por factores de crescimento (factor de crescimento de fibroblastos [FGF] e factor de crescimento de endotélio vascular [VEGF]) que actuam de forma parácrina estimulando a proliferação endotelial local. Os inibidores da angiogénese (p.ex. endostatina, trombospondina e angiostatina) foram identificados no plasma

e na matriz extracelular. Como a trombospondina é activada pelo *p53*, a inactivação do *p53* facilita a angiogénese.³

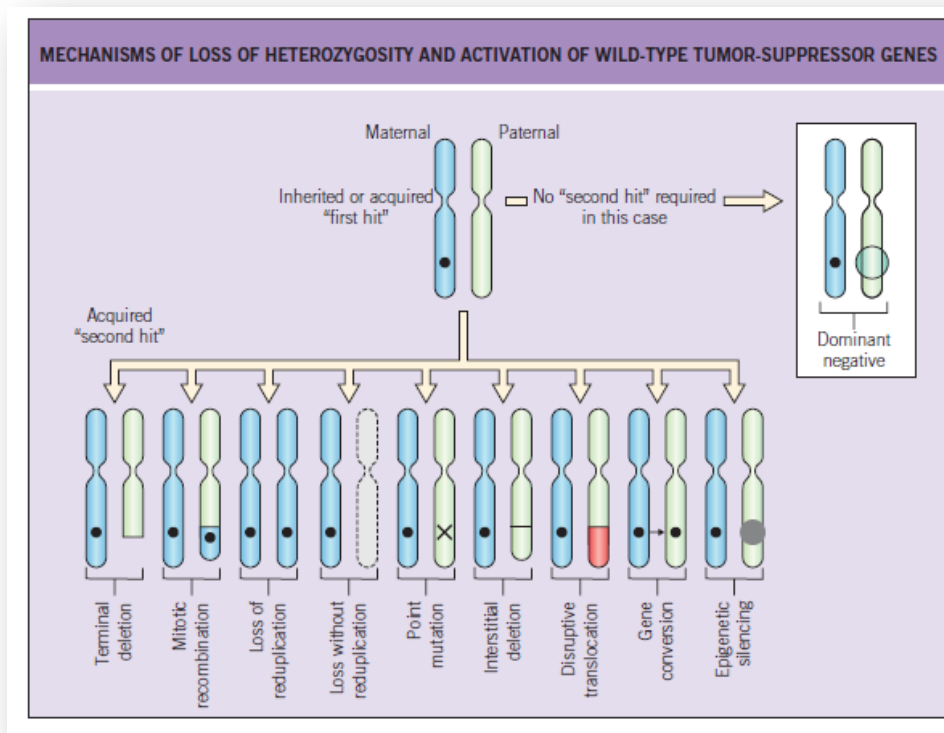


Fig.3 Mecanismos de perda de heterozigotia e inactivação de genes supressores tumorais do tipo selvagem. Estão ilustrados os mecanismos pelos quais ambas as cópias do gene podem ser inactivadas (embaixo). Enquanto as translocações normalmente activam oncogenes ou geram novas proteínas de fusão, também podem estar associadas a microdeleções. Um mecanismo comum de silenciamento epigenético é a metilação de uma região promotora de um gene.³

Invasão/ Metastização

A disrupção da organização tecidual é um marco no cancro e é resultado de alterações dos receptores de activação celular que levam a vantagem de crescimento selectiva. Metástases de cancros epiteliais frequentemente perdem a expressão de E-caderina o que facilita a migração das células para outras localizações. A expressão da E-caderina pode ser

inactivada por hipermetilação das regiões reguladoras, assim como mutações na sequência codificante.

Nos humanos os cancros mais comuns são o carcinoma basocelular (BCC) e o carcinoma espinhocelular (SCC) frequentemente designados como cancro de pele “não melanoma”. Apesar destes dois carcinomas possuírem muitas características semelhantes, há diferenças biológicas significativas, o que justifica a distinção entre os dois e demonstrando que o termo “cancro de pele não melanoma” é pobre.

A disrupção da via *Hedgehog-Patched* está intimamente ligada ao aparecimento do BCC e o gene *p53* está frequentemente mutado no BCC e SCC.³

Cancro de pele não-melanoma

Factores de risco

O cancro de pele não-melanoma, especificamente o carcinoma basocelular e o carcinoma espinhocelular, representa a malignidade mais frequentemente observada entre caucasianos. Em indivíduos de pele clara, aproximadamente 75%-80% de cancro de pele não-melanoma são carcinomas basocelulares e cerca de 25% são carcinomas espinhocelulares.⁷⁷ Estas neoplasias representam um sério problema de saúde pois a incidência deste cancro de pele continua a aumentar.

Há mais cancros de pele na população dos E.U.A. do que todos os outros cancros combinados e está estimado que 1 em cada 5 Americanos vão desenvolver cancro de pele durante a sua vida (mais de 95% serão cancro de pele não melanoma).⁷⁸ O factor mais importante relacionado com o desenvolvimento destas neoplasias aparenta ser o fenótipo de pele⁷⁹⁻⁸² (ver tabela 2), mas outros factores desempenham também um papel importante.

Como exemplo, a incidência do cancro de pele não-melanoma é cerca de 10 vezes superior num homem branco quando comparado com um latino-americano e cerca de 5 vezes superior numa mulher branca quando comparada com uma latino-americana.⁸³

A quantidade média anual de radiação UV correlaciona-se com a incidência de cancro de pele não-melanoma. Há também uma relação directa entre a incidência de cancro de pele não-melanoma e a latitude (ver tabela 3), em que quanto mais próximos os indivíduos estiverem do equador, maior a exposição à radiação UV.³

INFLUENCE OF SKIN COLOR ON EPIDEMIOLOGY OF NMSC		
Characteristic	Lightly pigmented individuals	Darkly pigmented individuals
NMSC incidence	230 per 100 000	3.4 per 100 000
BCC:SCC ratio	4:1	1.1:1
BCC male:female ratio	1.5:1	1.3:1
SCC male:female ratio	2:1–5:1	1.3:1
% of BCCs developing in the head and neck region	60–80	90
% of SCCs developing in the head and neck region	65	35
% of SCCs developing in scars and chronic non-healing ulcers	<2	30–40
NMSC incidence rates	Increasing	?
NMSC mortality rates	Decreasing	Decreasing
% of skin cancer deaths due to NMSC in persons <50 years of age	10*	70
% of skin cancer deaths due to NMSC in persons >85 years of age	55	60

*Majority due to cutaneous melanoma.

Tabela 2. Influência da cor da pele na epidemiologia do cancro de pele não-melanoma (NMSC). SCC- carcinoma espinhoceular, BCC- carcinoma basocelular.³

Na Austrália, o risco cumulativo de ter pelo menos um cancro de pele não-melanoma aos 70 anos é de 70% para os homens e 58% para as mulheres. A incidência do cancro de pele não-melanoma aumenta com a idade, com um elevado aumento do carcinoma basocelular nos homens depois dos 60 anos. Nos que têm menos de 40 anos, a grande maioria destes cancros

é encontrado em mulheres, mas aos 80 anos, a incidência nos homens excede a incidência nas mulheres com um ratio de cerca de 2-3:1.²⁰

COMPARISON OF LATITUDE AND INCIDENCE (PER 100 000) OF BASAL CELL CARCINOMA (BCC) AND SQUAMOUS CELL CARCINOMA (SCC)				
Geographic area (year of report)	Latitude	BCC male/female	SCC male/female	Total (NMSC) male/female
Townsville, Australia (1998)	19° S	2058/1195	1332/755	3390/1950
Nambour, Australia (1996)	27° S	2074/1579	1035/472	3109/2051
Nambour, Australia (2006)	27° S	1813/1269	-	-
Arizona (2001)	31° N	936/497	270/112	1206/609
New Hampshire (1999)	42° N	310/165	97/32	407/197
Rochester, MN (1997/1990)	43° N	175/124	155/71	330/195
Vaud, Switzerland (2001)	46° N	75/66	29/17	104/83
British Columbia, Canada (1990)	49° N	120/92	31/7	151/99
West Glamorgan, Wales (2000)	51° N	128/105	25/9	153/114
Netherlands (1991)	52° N	46/32	11/3	57/35
Hull, England (1994)	53° N	116/103	29/21	145/124
Finland (1999)	62° N	49/45	7/4	56/49

Tabela 3. Comparação da latitude e incidência (por 100 000) de carcinoma basocelular (BCC) e carcinoma espinhocelular (SCC). Todos os dados se referem a populações caucasianas. NMSC- cancro de pele não-melanoma.³

Exposição ambiental

Radiação UV

A exposição à radiação UV é a causa predominante de carcinoma basocelular e carcinoma espinhocelular cutâneo, evidenciado por diversos estudos. Há contudo, uma diferença no tipo de exposição UV (ver tabela 4). Para o carcinoma basocelular, episódios intensos e intermitentes de exposição solar e queimaduras solares em qualquer idade

aparentam aumentar o risco, enquanto exposição à radiação UV de longa duração, cumulativa e queimaduras na infância aumentam o risco para desenvolver carcinoma espinhocelular e queratose actínica.^{84,85}

RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF BASAL CELL CARCINOMAS (BCCS) AND SQUAMOUS CELL CARCINOMAS (SCCS)		
	SCC	BCC
ENVIRONMENTAL EXPOSURES		
Cumulative/occupational sun exposure	+	+
Intermittent/recreational sun exposure		+
Other exposures to UV light (PUVA, tanning beds)	+	+
Ionizing radiation	+	+
Chemicals (arsenic)	+	(+)
HPV	+	
Cigarette smoking	+	
PIGMENTARY PHENOTYPE		
Fair skin	+	+
Always burns, never tans	+	+
Freckling	+	+
Red hair	+	+
GENETIC SYNDROMES		
Xeroderma pigmentosum	+	+
Oculocutaneous albinism	+	(+)
Epidermodysplasia verruciformis	+	
Dystrophic epidermolysis bullosa (primarily recessive)	+	
Ferguson-Smith syndrome	+	
Muir-Torre syndrome	+*	(+)*
Nevoid basal cell carcinoma syndrome		+
Bazex and Rombo syndromes		+
PREDISPOSING CLINICAL SETTINGS		
Chronic non-healing wounds	+	
Longstanding discoid lupus erythematosus, lichen planus (erosive) or lichen sclerosus	+	
Porokeratosis (especially linear)	+	
Nevus sebaceus		+ [†]
IMMUNOSUPPRESSION		
Organ transplantation	+	(+)
Other (e.g. chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine, AIDS patients with HPV infection)	+	
*Both SCCs (keratoacanthoma type) and BCCs typically have sebaceous differentiation.		
[†] More often trichoblastomas.		

Tabela 4. Factores de risco para desenvolvimento de carcinoma basocelular (BCC) e carcinoma espinhocelular (SCC). HPV-papillomavirus humano.³

Tal como constatado na tabela 3, a incidência de cancro de pele não-melanoma está inversamente relacionada com a latitude. A somar a isto, a exposição solar em idades precoces aparenta ter grande influência no risco subsequente de cancro quando comparada com exposição em idades mais tardias. Por exemplo, indivíduos nascidos em países com elevada radiação UV ambiental, tal como a Austrália, têm taxas de incidência significativamente superiores de cancro de pele não-melanoma quando comparados com

indivíduos de fundo genético similar (ex. Britânicos, europeus do norte) que imigraram para esse locais mais tarde, oriundos de países com radiação UV ambiente mais baixa.^{84,86,87}

Uso de solário

Vários estudos demonstraram um aumento no risco de desenvolver cancro de pele não-melanoma em indivíduos expostos a fontes artificiais de radiação UV. O bronzeado intencional está associado a um aumento de risco de desenvolver carcinoma espinhocelular²¹ e Karagas et al.²² demonstrou que qualquer uso de aparelhos bronzeadores estava associado a *odds ratios* de 2,5 para o carcinoma espinhocelular e 1,5 para o carcinoma basocelular, mesmo depois do ajustamento para história de queimaduras, banhos de sol e exposição solar. Num estudo, mulheres com carcinoma basocelular tinham em média o dobro das visitas a solários do que os controlos.²³

Exposição terapêutica aos UV

Foi demonstrado que indivíduos com psoríase têm um risco aumentado de desenvolverem cancro de pele não-melanoma. Enquanto o follow-up a longo prazo de pacientes com psoríase que se submeteram a terapia com UV e alcatrão (Goeckerman) não demonstrou aumento de risco de terem cancro de pele não-melanoma, a terapia a longo prazo com *PUVA* foi associada um risco significativo (relacionado com a dose) de desenvolvimento de carcinoma espinhocelular (risco relativo ajustado =8,6 para uma exposição acumulada entre 100 e 337 tratamentos).²⁴ Com a terapia prolongada, foi notado também, um ligeiro aumento do risco de desenvolver carcinoma basocelular. A somar aos efeitos directos da

PUVA, a imunossupressão causada pela *PUVA* pode também desempenhar um papel importante.

Radiação ionizante

A exposição a radiação ionizante leva a um aumento em cerca de três vezes o risco de cancro de pele não-melanoma.⁸⁸ O risco é proporcional à dose de radiação. Pensa-se que são necessárias doses maiores fraccionadas (> 12-15 Gy) para induzir a formação de tumores, de modo que o risco de uma determinada dose total pode ser inferior, se um maior número de pequenas doses fraccionadas for administrado. A maioria dos carcinomas basocelulares e espinhocelulares que surgem após exposição a radiação ionizante acontecem após um grande período de latência de várias décadas, com a maioria dos tumores a surgir cerca de 20 anos após a exposição inicial.³

O tratamento da *tinea capitis* com radiação (antes da descoberta de tratamento antifúngico efectivo) foi relacionado com o desenvolvimento de múltiplos carcinomas basocelulares. Num estudo com 2224 crianças que fizeram tratamento para a tinea com radiação-X (comparados com o grupo de controlo de 1380 crianças que fizeram apenas tratamento tópico), o risco relativo de desenvolver carcinoma basocelular da cabeça e pescoço entre caucasianos irradiados foi de 3,6.²⁵

Factores de risco ocupacionais

Pessoas com ocupações ao ar livre possuem um risco acrescido de desenvolverem cancro de pele não-melanoma. Os pilotos de linha aérea, que estão expostos a radiação ionizante a altitude de voo, têm um risco mais elevado de virem a ter carcinoma basocelular e espinhocelular. Outras ocupações associadas a um aumento de risco para cancro de pele não-

melanoma incluem trabalhadores têxteis, marinheiros, maquinistas e trabalhadores agrícolas.²⁶

Exposição a químicos

Químicos multiorgânicos foram associados a um risco aumentado para desenvolvimento de cancro de pele não-melanoma (ver tabela 5).²⁷ A exposição a químicos ocupacionais que podem levar a cancro de pele envolvem mais comumente pesticidas, asfalto, alcatrão e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos que tipicamente resultam em carcinoma espinhocelular.

Os cancros de pele não-melanoma induzidos por exposição a químicos são mais frequentemente encontrados nos membros superiores e são geralmente múltiplos.⁸⁹

O arsénio é uma causa bem estudada de carcinoma espinhocelular. Uma pista para a exposição ao arsénio é a presença de queratoses arsénicas palmoplantares. Os carcinomas espinhocelulares induzidos pelo arsénio são, por norma, múltiplos.⁹⁰ Evidências crescentes indicam que o arsénio actua como promotor tumoral ao modular as vias sinalizantes responsáveis pelo crescimento celular.⁹¹ O carcinoma basocelular também tem sido relacionado com extensas exposições ao arsénio. O período de latência típico desde a exposição até aparecimento de clínica de cancro de pele não-melanoma é cerca de 20-40 anos.⁹²

CHEMICALS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF NON-MELANOMA SKIN CANCER
Mineral oil
Coal tar
Soot
Polychlorinated biphenyls
Arsenic
4,4' bipyridyl
Psoralen (plus UVA)
Nitrogen mustard

Tabela 5. Químicos associados ao desenvolvimento de cancro de pele não-melanoma.³

Infecção por papillomavirus humano

O *papillomavirus humano* (HPV) representa um grande grupo de vírus de ADN que infectam o epitélio quer da pele, quer das mucosas, induzindo lesões hiperproliferativas, mais frequentemente verrugas. Em adição à associação entre HPV e carcinoma espinhocelular anogenital (incluindo doentes infectados com VIH), os indivíduos com epidermodisplasia verruciforme (EV) são conhecidos por ter um risco significativamente aumentado de desenvolver carcinoma espinhocelular, especialmente em locais expostos ao sol. A infecção por vários tipos de HPV referida como tipo- EV/beta é também observada na população geral, particularmente em doentes sob terapêutica imunossupressiva após transplantação de órgãos. Devido ao facto de se pensar que os subtipos do HPV actuem como co-carcinogénicos em conjunto com radiação UV no desenvolvimento precoce de carcinoma espinhocelular²⁸, um foco actual de pesquisa é o desenvolvimento de vacinas contra o HPV que tratem deste ponto.²⁹

Imunossupressão

Tranplante de órgãos

Os receptores de transplante de órgãos tem um aumento marcado da incidência de cancro de pele não-melanoma, primariamente carcinoma espinhocelular. A incidência de carcinoma basocelular em transplantados é de 5 a 10 vezes maior do que na população geral, enquanto a incidência de carcinoma espinhocelular é 40 a 250 vezes superior. Factores de risco incluem o tipo de pele, exposição solar cumulativa, idade de transplantação, grau e o tempo de imunossupressão.

O carcinoma espinhocelular é uma importante causa de morbi-mortalidade em transplantados. A patogénese do cancro de pele em transplantados é multifactorial, envolvendo imunidade diminuída, efeitos carcinogénicos directos da medicação imunossupressiva, infecção por HPV e exposição a radiação UV. Os transplantados são mais propensos a desenvolver numerosas lesões tendo maior probabilidade de sofrer recorrências regionais e locais assim como metástases. A queratose actínica e o carcinoma espinhocelular começam a aparecer com frequência aumentada anos após a transplantação. As lesões são frequentemente múltiplas e normalmente desenvolvem-se em áreas expostas à luz solar. O ADN do HPV é encontrado em 70-90% dos carcinomas espinhocelulares associados a transplante. Tumores de transplantados contêm estirpes de HPV que surgem em verrugas cutâneas benignas (HPV tipo 1 e 2), EV (HPV 5 e outros), verrugas de elevado risco oncogénico (HPV 16 e 18) e verrugas genitais de baixo risco oncogénico (HPV 6 e 11). Por vezes, no mesmo tumor são encontrados vários tipos de HPV.^{30,31}

Numa série de doentes transplantados renais dos E.U.A., 5% morreram de cancro de pele. Noutra série de transplantados cardíacos da Austrália, 27% morreram de cancro de pele. Dois terços destas mortes foram devidas a carcinoma espinhocelular. Doentes que receberam transplantes hematopoiéticos não experienciaram este aumento marcado de incidência de cancro de pele (a não ser que tenham feito voriconazole a longo prazo), presumivelmente devido a uma duração mais curta da imunossupressão.³

Drogas imunossupressoras

O uso de drogas imunossupressoras, sem ser por transplantação como visto previamente, também aumenta o risco de desenvolver cancro de pele não-melanoma (particularmente carcinoma espinhocelular). O risco de carcinoma espinhocelular está

directamente relacionado com o tempo de uso das drogas imunossupressoras. Num estudo, o risco de carcinoma espinhocelular estava significativamente aumentado entre os que receberam glicocorticóides orais durante um mês ou mais (*odds ratio* = 2,31) e o risco de carcinoma basocelular estava também elevado (*odds ratio* = 1,49).³²

Infecção VIH

Doentes com infecção por VIH têm risco aumentado de desenvolver diversos cancros, incluindo carcinoma espinhocelular cutâneo. A incidência de carcinoma espinhocelular do ânus relacionado com o HPV está significativamente aumentado nesta população. Exames seriados e citologias anais são recomendadas para vigilância. O comportamento biológico destes carcinomas espinhocelulares pode ser agressivo.³³

Factores de risco genéticos

Predisposição genética

Características fenotípicas tais como cabelo ruivo, pele clara, pouca capacidade de bronzear e efélides foram identificados como factores de risco para melanoma assim como cancro de pele não-melanoma.⁸⁴ A pigmentação é um traço poligénico, com polimorfismos em diversos genes conduzindo à variação observada na raça humana. Um gene-chave codifica o receptor melanocortina-1 humano (*MC1R*) que é exprimido na superfície celular dos melanócitos.

Estudos baseados na população em diversos grupos étnicos mostraram que a região codificante do *MC1R* humano é extraordinariamente polimorfa. Nos Caucasianos, existe uma forte associação entre nove variantes alélicas do *MC1R* comuns e fenótipo cabelo ruivo/pele clara, colocando assim estes indivíduos em maior risco de fotocarcinogénese.³⁴

Síndromes genéticas associadas a aumento de risco de cancro de pele não-melanoma

Xeroderma pigmentosum

O *xeroderma pigmentosum* (XP) consiste num grupo de transtornos autossómicos recessivos caracterizado por defeitos na reparação do ADN. Um aumento marcado na incidência de melanoma e de cancro de pele não-melanoma é observado nestes indivíduos, se expostos a luz solar. O cancro de pele não-melanoma aparece em idade jovem (idade média, 8 anos) e o risco de cancro de pele não-melanoma em indivíduos afectados que têm idade inferior a 20 anos é 4800 vezes o da população geral. A evicção rigorosa de radiação UV pode diminuir significativamente a formação de cancro de pele não-melanoma.

Doentes com XP e com melanoma possuem uma incidência mais elevada de mutação no gene supressor tumoral *PTEN*. Sabe-se que as radiações UV induzem mutações e inactivam o *PTEN*. Este gene possui um papel importante na carcinogénese.³⁵

Albinismo oculocutâneo

O albinismo oculocutâneo engloba um grupo de transtornos autossómicos recessivos no qual existe um grau variável de diluição pigmentar da pele, olhos e cabelo. Numa idade relativamente precoce o cancro de pele não-melanoma, particularmente carcinoma espinhocelular e melanoma cutâneo desenvolvem-se com frequência aumentada.

Tal como no XP, a evicção rigorosa de exposição solar minimiza o desenvolvimento tumoral. Contudo, as metástases do carcinoma espinhocelular cutâneo são ainda um problema significativo em certas regiões do mundo tal como na África equatorial.³

Epidermodisplasia verruciforme

A epidermodisplasia verruciforme (EV) é uma doença rara, normalmente herdada recessivamente, em que há colonização generalizada da pele por múltiplos subtipos de HPV.

Um estudo concluiu que a deficiência em *RHOH* (*ras homolog gene family member H gene*) conduz a defeitos nas células T e infecções EV-HPV persistentes. O gene *RHOH* codifica uma GTPase Roh atípica expressa predominantemente em células hematopoiéticas.⁶⁶

A evidência de uma associação entre infecção cutânea por HPV e carcinoma espinhocelular foi inicialmente descrita nestes doentes. Cerca de um terço a metade dos pacientes irão desenvolver carcinoma espinhocelular na idade adulta, normalmente em regiões expostas ao sol e décadas antes do típico desenvolvimento de carcinoma espinhocelular na população geral. Foi descrito um comportamento biológico agressivo, incluindo propagação perineural, metástases e morte. Os subtipos de HPV identificados no carcinoma espinhocelular que surge em doentes que padecem de EV com maior frequência são o 5 e o 8.³

Foi relatada EV em doentes imunossuprimidos. A SIDA é a causa mais frequente de imunossupressão associada com EV. Esta condição parece ser rara havendo cerca de 15 casos reportados de VIH associado a EV em todo o mundo. Os autores notaram que a maioria dos doentes com VIH associado a EV apresentavam lesões hipopigmentadas típicas tipo *tinea-versicolor* na parte superior do tronco e face tendo recebido anteriormente tratamento anti-fúngico.³⁶

Epidermólise bolhosa distrófica

A epidermólise bolhosa distrófica pode resultar quer de mutações recessivas, quer dominantes no gene de colagénio tipo VII. O carcinoma espinhocelular aparece mais comumente nas formas recessivas, onde é a causa de morte mais frequente. Os tumores que por norma se desenvolvem entre a terceira e quinta década de vida, são regra geral múltiplos e demonstram um comportamento agressivo em termos de metástases e recorrência. Não é certo se este comportamento biológico agressivo é devido ao desenvolvimento do tumor nas cicatrizes ou feridas crónicas que não cicatrizam, a mutações específicas no gene de colagénio tipo VII ou a elevados níveis de factor de crescimento fibroblástico.³

Síndrome do carcinoma basocelular nevóide

A síndrome do carcinoma basocelular nevóide (síndrome NBCC ou síndrome de Gorlin-Goltz) é uma doença autossómica dominante rara causada por uma mutação no gene *PTCH* humano.³⁷

Manifestações desta síndrome incluem carcinomas basocelulares múltiplos de início precoce, queratoquistos odontogénicos da mandíbula, depressões palmoplantares, calcificação da foice cerebral e anomalias esqueléticas (ver tabela 6). Os indivíduos afectados podem desenvolver neoplasias específicas tais como, meduloblastomas, meningiomas, fibromas ováricos (bilaterais) e fibromas cardíacos. De notar que os meduloblastomas normalmente surgem durante a infância, por isso a suspeita de NBCC em idades jovens permite rastrear indivíduos em risco.

DIAGNOSTIC CRITERIA FOR NEVOID BASAL CELL CARCINOMA (NBCC) SYNDROME	
MAJOR CRITERIA	
1.	More than two BCCs or one BCC before the age of 20 years
2.	Odontogenic keratocysts of the jaw (proven by histology)
3.	Three or more palmar or plantar pits
4.	Bilamellar calcification of the falx cerebri
5.	Bifid, fused or markedly splayed ribs
6.	First-degree relative with NBCC syndrome
MINOR CRITERIA	
1.	Macrocephaly (determined after adjustment for height)
2.	Congenital malformations: cleft lip or palate; frontal bossing; "coarse face"; moderate or severe hypertelorism
3.	Other skeletal abnormalities: Sprengel deformity*; marked pectus deformity; marked syndactyly of the digits
4.	Radiographic abnormalities: bridging of the sella turcica; vertebral anomalies such as hemivertebrae and fusion or elongation of the vertebral bodies; modeling defects of the hands and feet; flame-shaped lucencies of the hands or feet
5.	Bilateral ovarian fibroma
6.	Medulloblastoma
*Unilateral elevation of smaller-sized scapula.	

Tabela 6. Critérios diagnósticos para a síndrome do carcinoma nevóide basocelular (NBCC). O diagnóstico da síndrome NBCC requer dois critérios *major* ou um *major* e dois *minor*.³

O carcinoma basocelular usualmente surge após a puberdade, mas pode-se desenvolver durante a infância. O número de carcinomas basocelulares num único doente varia de poucos a mais de mil. O carcinoma basocelular surge preferencialmente em áreas foto-expostas como a face, pescoço e parte superior do tronco, mas pode surgir em áreas protegidas da luz solar. Tal como na população geral, o carcinoma basocelular nodular normalmente ocorre na face, enquanto os carcinomas basocelulares superficiais são encontrados primariamente no dorso. Lesões individuais podem ser papulonodulares, pedunculadas, pigmentadas, erosionadas, ulceradas ou ainda uma combinação de todas estas características pelo que os carcinomas basocelulares são por vezes diagnosticados clinicamente como nevos melanocíticos, angiomas ou ainda fibromas moles. O percurso clínico dos tumores cutâneos é por norma indolente antes da puberdade, depois da qual crescem e eventualmente ulceram, tal como na

população geral. Os indivíduos com síndrome NBCC são extremamente sensíveis a radiação ionizante e centenas de tumores podem desenvolver-se em crianças nos locais de irradiação pós radioterapia para meduloblastoma. Achados cutâneos adicionais incluem quistos epidermóides de inclusão e mília facial.³

Síndrome de Bazex e Síndrome de Rombo

A síndrome de Bazex é uma doença rara que consiste em atrofodermia folicular (usualmente ocorre em áreas circunscritas do dorso das mãos e pés), hipertricose, hipohidrose localizada, mília, quistos epidermóides e carcinomas basocelulares primários múltiplos na face. A transmissão genética na maioria das famílias aparenta ocorrer numa forma dominante e ligada ao X. Por vezes uma fonte de confusão é a acroqueratose paraneoplásica (que também recebeu o nome de síndrome de Bazex sendo uma entidade completamente diferente), em que placas psoriasiformes dos dedos das mãos e dos pés, orelhas e nariz estão frequentemente associadas ao carcinoma espinhocelular do tracto aerodigestivo superior. Na forma atrofodérmica folicular da síndrome de Bazex, o carcinoma basocelular desenvolve-se na segunda década de vida e tem por norma, um aspecto histopatológico do tipo tricoepitelioma.³

A chamada síndrome de Rombo tem muitas características da síndrome de Bazex. Os doentes têm um aspecto do tipo atrofodermia vermiculada das bochechas, com evidência histológica de proliferação dos ductos sudoríferos. A somar a isto têm frequentemente hipotricose, blefarite, eritema telangiectásico periférico (facial/acral), mília, tricoepiteliomas e carcinomas basocelulares.

Síndrome de Huriez

Esta síndrome pertence ao espectro de doenças onde a queratodermia palmo-plantar (QPP) é o denominador comum, como sejam Mal de Meleda, QPP Unna-Thost, QPP tipo Nagashima, Síndrome de Olmsted, Síndrome de Huriez, entre outros.

A síndrome de Huriez é uma genodermatose autossómica dominante, caracterizada pela tríade de escleroatrofia congénita das extremidades distais, QPP e alterações hipoplásicas das unhas. Foi inicialmente descrita em França. O início dá-se na infância. Características clínicas incluem pele vermelha e atrófica na região dorsal das mãos e pés aquando do nascimento. A queratodermia difusa e ligeira é mais marcada nas palmas do que nas plantas e pode associar-se a outras alterações cutâneas como esclerodactilia e anomalias nas unhas (hipoplasia, fissuras, quiloníquia, sulcos). A idade de aparecimento do cancro cutâneo é muito inferior à da população geral e os tumores surgem nas áreas de pele afectadas. Os indivíduos com esta doença têm um risco cerca de 100 vezes superior de desenvolver um carcinoma espinhocelular da pele agressivo. Os achados histológicos incluem acantose, acentuação da camada granulosa e ortoqueratose. As células de Langerhans estão quase completamente ausentes na pele afectada. A microscopia electrónica revela junções dermoepidérmicas e desmosomas normais. Os achados da biologia molecular incluem mutação no gene 4q23.³⁸

Estrutura e função do gene *p53*

O gene supressor tumoral *p53* foi inicialmente descrito em 1979 e erroneamente classificado como oncogene devido à sua capacidade de alterar as células.⁶⁸ A proteína *p53* é vista como “guardião do genoma” e protege a integridade do ADN em resposta a *stress* citotóxico, incluindo radiação. A capacidade do *p53* induzir a apoptose por transativação de genes alvo é crítica para a sua função como gene supressor tumoral. À parte de alterações genómicas o *p53* pode também ser inativado por ligação a outras proteínas, como proteínas virais do adenovírus E1B ou papillomavírus humano E6.

O gene *p53* está localizado no braço longo do cromossoma 17 e contém 11 exões abrangendo 20 000 bp da sequência genómica.

Foi demonstrado que a estrutura do domínio de ligação de ADN consiste num esqueleto constituído por três ansas (ver fig. 4). A primeira ansa liga-se ao sulco maior da sequência de ADN alvo. A segunda ansa tem contacto com o sulco menor e a terceira ansa estabiliza a segunda através de um átomo de zinco. A maioria (80-90%) das mutações do gene *p53* detectadas envolvem o domínio de ligação do ADN da sequência específica. A distribuição de mutações reportadas é mostrada na figura 5 e descreve um número de *hotspots* dentro desta região.



Fig.4 Vista tridimensional da proteína p53. Três unidades normalmente tetramerizadas da p53 activa são demonstrados circundando a dupla hélice de ADN (cinzento). Os lençóis β são mostrados a amarelo a as hélices α estão a vermelho.³

A proteína *p53* requer uma configuração tetramérica para a ligação ao ADN. O domínio da oligomerização é responsável pela montagem da proteína.

O oncogene *MDM2* regula negativamente os níveis da proteína *p53* e os dois genes possuem polimorfismos funcionais que podem modificar o risco de cancro de pele. Níveis elevados de *MDM2* podem resultar em *p53* insuficiente para responder ao dano no ADN. Um polimorfismo comum no *MDM2*, *SNP309*, resulta no aumento dos níveis de *MDM2*. Um estudo com 902 casos de carcinoma basocelular, 676 de carcinoma espinhocelular e 812 controlos chegou à conclusão que o polimorfismo *Arg72Pro* não está ligado a aumento do cancro de pele não-melanoma mas o mesmo não se verificou para *SNP309* onde se verificou aumento da incidência desse tipo de cancro.⁴

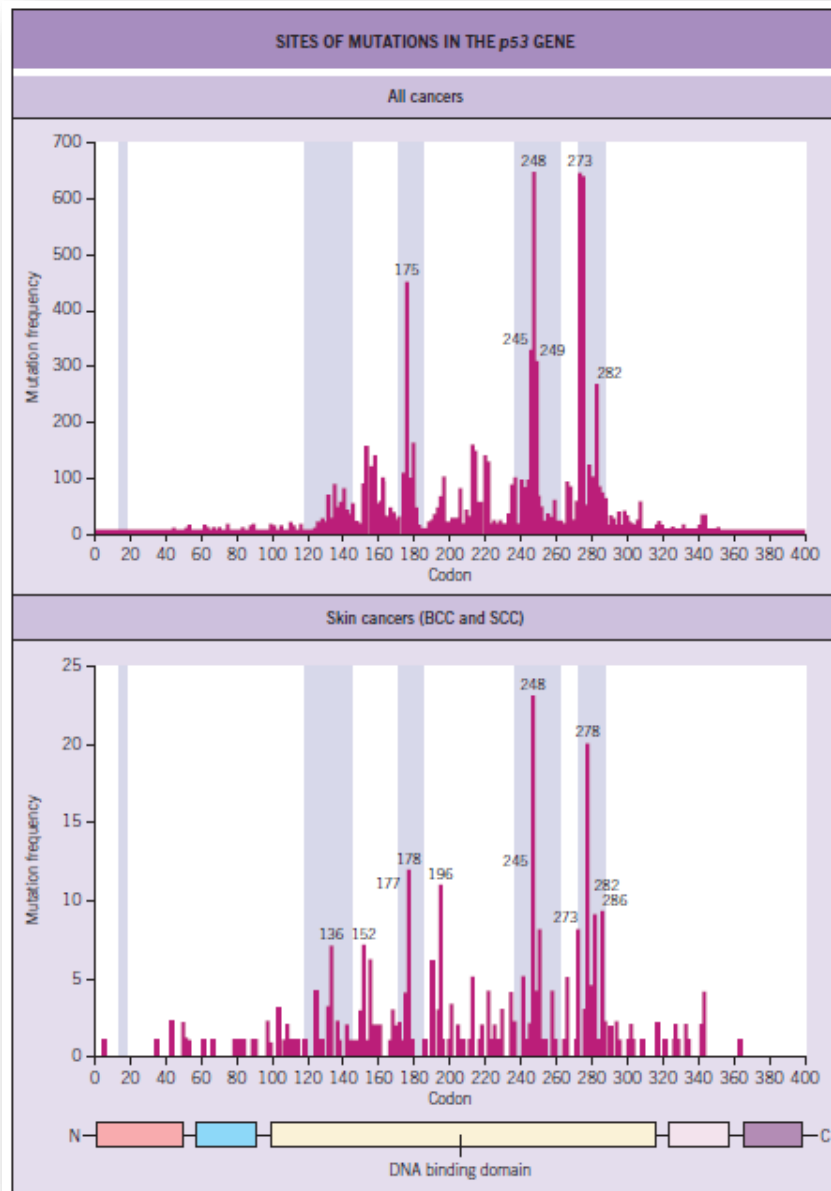


Fig.5. Locais de mutação do gene *p53*. As frequências das mutações são mostradas relativamente a codões específicos dentro do gene *p53* em todos os cancros (painel superior) e cancro de pele (BCC e SCC no painel inferior). Os números representam *hotspots* para mutações do *p53*. As barras cinzentas representam regiões do gene *p53* que se encontram mantidas.³

O *p53* é um sensor geral de *stress* citotóxico e pode ser activado por vários danos no ADN que induzem quebras de vertente simples ou dupla assim como dímeros de ciclobutano pirimidina ou ainda 6-4 foto produtos (ex. químicos ou radiações gama e UV). Em resposta ao dano no ADN o nível de *p53* aumenta rapidamente no interior da célula exercendo múltiplas e

complexas funções incluindo protecção da integridade do ADN e revisão celular. O primeiro envolve paragem do ciclo celular em G1 a fim de facilitar a reparação do ADN antes da divisão celular. A revisão celular envolve apoptose como resposta a danos irreversíveis do ADN genómico e previne a sobrevivência de células com graves alterações genéticas. Na epiderme as células de queimadura solar representam queratinócitos apoptóticos e podem ser frequentemente observadas na pele normal submetida a queimadura solar.³

p53 mutado

O gene *p53* é o gene mais vezes alterado no cancro humano. As suas mutações somáticas ocorrem em quase todos os tipos de cancro com taxas de 38%-50% nos cancros do ovário, esófago, colorrectal, cabeça e pescoço, laringe e pulmões a cerca de 5% na leucemia primária, sarcoma, carcinoma maligno do testículo, melanoma maligno e do cólo do útero (ver fig.6). As mutações são mais frequentes em estágios avançados ou em subtipos de cancro com comportamento agressivo (Wang et al. 2004a; Wang et al. 2004b; Langerod et al. 2007). Em cancros com baixas taxas de mutação o *p53* é frequentemente inactivado por mecanismos alternativos. Baseado em estudos que examinaram a sequência de codificação inteira, 86% das mutações aglomeram-se entre os codões 125 e 300, correspondendo maioritariamente à região de domínio do ADN. A maioria das mutações nesta região são *missense* (87,9%). Em contraste, fora desta região, as mutações *missense* representam só cerca de 40%, sendo que a maioria das mutações são *nonsense* ou *frameshift*. De entre as substituições de uma só base cerca de 25% são C:G (ver fig. 7). (Jones et al. 1992)⁵

Proliferações clandestinas de queratinócitos que sobreexpressam a proteína p53 são evidentes em indivíduos caucasianos normais cronicamente expostos ao sol.⁶⁹

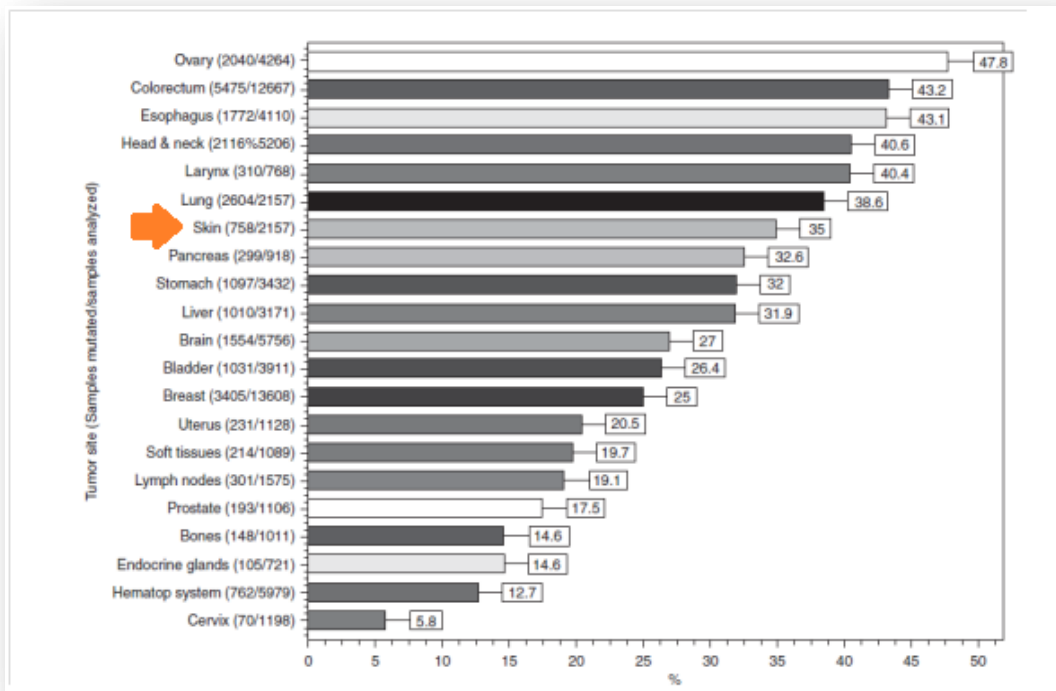


Fig.6. Prevalência de mutações do *TP53* em cânceros esporádicos.¹⁰⁸

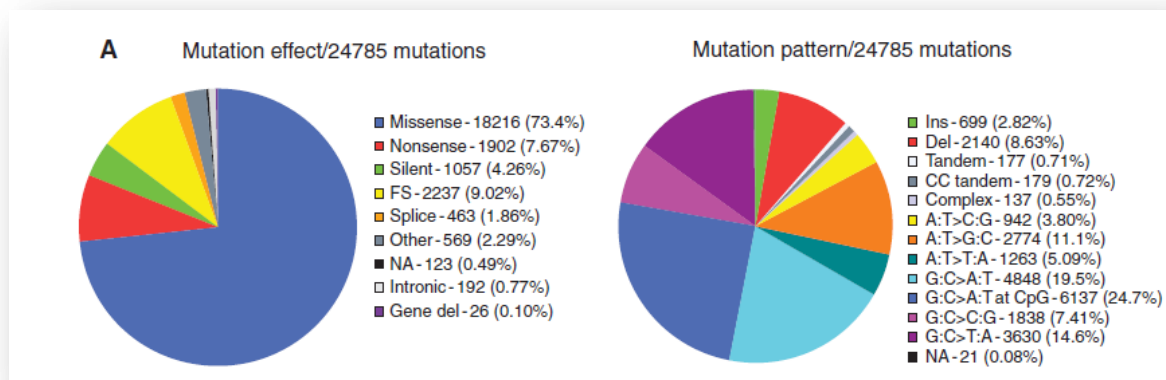


Fig.7. Gráficos mostrando a proporção de diferentes mutações somáticas do p53 no cancro humano.¹⁰⁸

O caso mais paradigmático das mutações germinativas do gene *p53* é a síndrome de Li-Fraumeni. Esta síndrome é caracterizada por um padrão de herança autossômica dominante e os indivíduos afectados apresentam um início precoce de vários tumores, incluindo cancro da mama, tumores cerebrais, osteossarcoma e leucemia. Uma elevada taxa de variação do número de cópias de ADN genómico foi recentemente descrito nesta síndrome, representando a variação de fenótipos nas famílias afectadas. Contudo, o cancro de pele não é típico desta síndrome. Apesar disso, a mutação do *p53* é frequente no carcinoma basocelular e espinhocelular.^{3,6}

Estrutura e função do *Patched*

Os genes *patched* e *hedgehog* foram inicialmente descritos na *Drosophila melanogaster*, onde se descobriu que membros desta complexa via de sinalização actuam como genes de polaridade, envolvidos no desenvolvimento embrionário. Nos últimos anos, tornou-se evidente que a via *hedgehog* também está implicada na condução da tumorigénese.⁷⁰ Ao rastrear genes candidatos para a síndrome hereditária do carcinoma nevíde basocelular (Síndrome de Gorlin-Goltz), o homólogo humano do gene *patched*, *PTCH1*, foi identificado como gene supressor tumoral associado a esta síndrome.⁷¹ Mutações inactivantes no gene *PTCH1* são comuns no carcinoma basocelular esporádico. Os efeitos celulares significativos da via de sinalização *hedgehog* são mediados por proteínas codificadas pela família de genes *GLI*. Esta via de sinalização do *hedgehog* humano é complexa, envolvendo três genes *hedgehog* identificados (*sonic hedgehog* [*SHH*], *indian hedgehog* [*IHH*] e *desert hedgehog* [*DHH*]), dois genes *PTCH* (*PTCH1* e *PTCH2*) e três genes *GLI* (*GLI1*, *GLI2* e *GLI3*). Na pele a via *SHH* é responsável por manter o nicho de células-tronco e controlar o desenvolvimento de glândulas sebáceas e folículos pilosos.⁷

O gene humano *PTCH1* foi clonado e identificado em 1996. A clonagem posicional foi usada para procurar a região dentro do 9q22.3 para se poder identificar o gene responsável pela síndrome de Gorlin.³

PTCH mutado

Um aparecimento precoce de carcinomas basocelulares é um marco da síndrome de Gorlin-Goltz, uma doença autossómica dominante rara. O gene *PTCH* está mutado nestes doentes e está fortemente ligado ao desenvolvimento de carcinomas basocelulares. As características adicionais que compõem esta síndrome incluem anomalias esqueléticas, quistos na mandíbula, macrocefalia e depressões palmo-plantares. Ambos os alelos de *PTCH* se encontram inactivados em casos de carcinoma basocelular quer esporádicos quer familiares, tal como seria expectável num gene supressor tumoral clássico. A maioria dos tumores onde o *PTCH* está inactivado mostra uma mutação truncada num alelo e uma deleção no outro, i.e. perda de heterozigotia. Alternativamente, mutações pontuais podem ocorrer em ambos os alelos e tumores sem perda de heterozigotia no *locus* do *PTCH*. A activação constitutiva da sinalização pelo SHH por mutações inactivantes no *PTCH* ou mutações activantes no *SMO* (proteína G transmembranar chamado *Smoothened* cuja libertação da supressão medeia o funcionamento do *Patched*) são aparentemente necessárias e possivelmente suficientes para o desenvolvimento do carcinoma basocelular. A rotura da via *SHH-Patched* também foi encontrada noutros tumores como meduloblastoma, assim como em fibromas cardíacos e do ovário, que são comuns em doentes com síndrome de Gorlin. Foram igualmente encontradas mutações do gene *PTCH* em tricoepiteliomas esporádicos, carcinomas da bexiga e carcinoma espinhocelular do esófago.³

Patogénese do carcinoma basocelular

A exposição solar e o local anatómico aparentam ser importantes em termos etiológicos no desenvolvimento do carcinoma basocelular. Exposição solar intermitente e recreacional, assim como a exposição cumulativa à radiação UV, é um factor de risco significativo²⁵ (ver fig.8). O desenvolvimento do carcinoma basocelular está restringido a pele com unidades pilosebáceas. O facto de o carcinoma basocelular se desenvolver comumente na face, em particular no nariz, sugere que o local anatómico, i.e. áreas específicas da pele que contém um número mais elevado de células-mãe alvo, desempenha um papel importante. De forma análoga a outras neoplasias malignas, o carcinoma basocelular aparenta ter capacidade de crescimento infinito e não é dotado de regressão espontânea. Estudos sofisticados sobre a biologia tumoral tem sido escassos devido a dificuldades em estabelecer bons modelos experimentais e a cultura de carcinoma basocelular de tumores explantados não tem sido, regra geral, bem-sucedida. O transplante de carcinoma basocelular em ratos sem timo foi mais bem-sucedido, apesar de que estudos extensos de efeitos a longo prazo têm sido escassos. O desenvolvimento de ratos transgénicos como modelo de estudo do carcinoma basocelular tem sido recompensador, especialmente porque tem elucidado sobre o papel de diferentes componentes da via sinalizadora de SHH-Patched.⁷ Um estudo recente sugeriu que o carcinoma basocelular surge da epiderme interfolicular ou do infundíbulo folicular em vez do bulbo folicular piloso, como foi previamente proposto.⁸

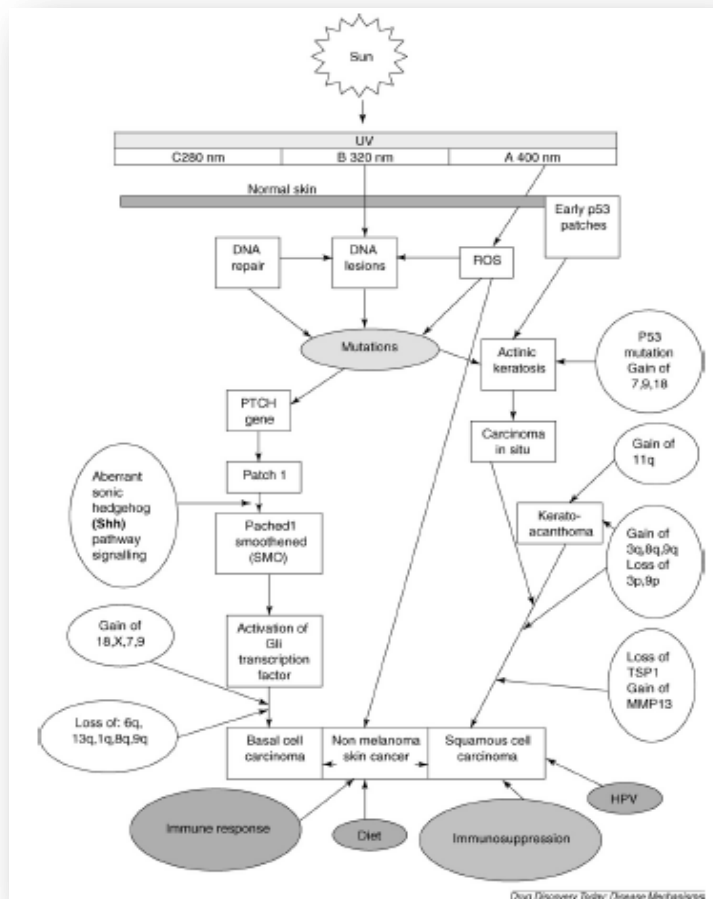


Fig.8 Patogénese do cancro não-melanoma.⁹

Cancro

A característica que talvez seja mais marcante do carcinoma basocelular é que os tumores quase nunca desenvolvem metastases. Embora os tumores possam crescer por muitos anos com exposição prolongada e mantida a radiação UV mutagénica, os tumores permanecem indolentes. Formas não agressivas do carcinoma basocelular, tal como superficial e nodular, aparentam desenvolver-se *de novo* e continuam a crescer sem progredir para formas mais agressivas de carcinoma basocelular. Formas agressivas de carcinoma basocelular, e.g. carcinoma basocelular esclerodermiforme, também mostram uma

estabilidade genómica não usual, com um padrão persistente de crescimento local invasivo e destruição tecidual, mas sem progressão para doença metastática. Isto é também verdade para o carcinoma basocelular que se desenvolve em doentes com xeroderma pigmentosum, onde há um elevado número de mutação não reparadas. Não é conhecido o porquê de as células do carcinoma basocelular serem resistentes à aquisição de acidentes genéticos adicionais, levando assim a um crescimento mais autónomo.⁹

O carcinoma basocelular tem características únicas de crescimento. É dependente de um estroma de tecido conjuntivo laxo específico para o seu crescimento contínuo. Uma hipótese para a incapacidade do carcinoma basocelular se transformar num tumor metastizante é a dependência incondicional do estroma produzido pelos fibroblastos dérmicos. Uma experiência revelou que o carcinoma basocelular autotransplantado foi incapaz de proliferar e que ao invés se diferenciou em quistos cheios de queratina.¹⁰

Microscopicamente os carcinomas basocelulares aparentam ser tumores multicêntricos. Nos carcinomas basocelulares superficiais, ninhos de células tumorais conectadas à camada basal de células da epiderme subjacente, aparecem como botões descontínuos de células tumorais. Estudos recentes baseados na microdissecção, amplificação e sequenciação genética mostraram que o carcinoma basocelular se desenvolve como uma proliferação monoclonal consistente com uma origem unicelular. É interessante perceber que o carcinoma basocelular frequentemente consiste em subclones (ver fig. 9). Ao usar as mutações *p53* como marcador para clonalidade, demonstrou-se que diferentes partes do tumor partilham uma mutação comum mas diferem no que diz respeito à segunda, terceira e quarta mutação dentro dos dois alelos do gene *p53*.¹¹

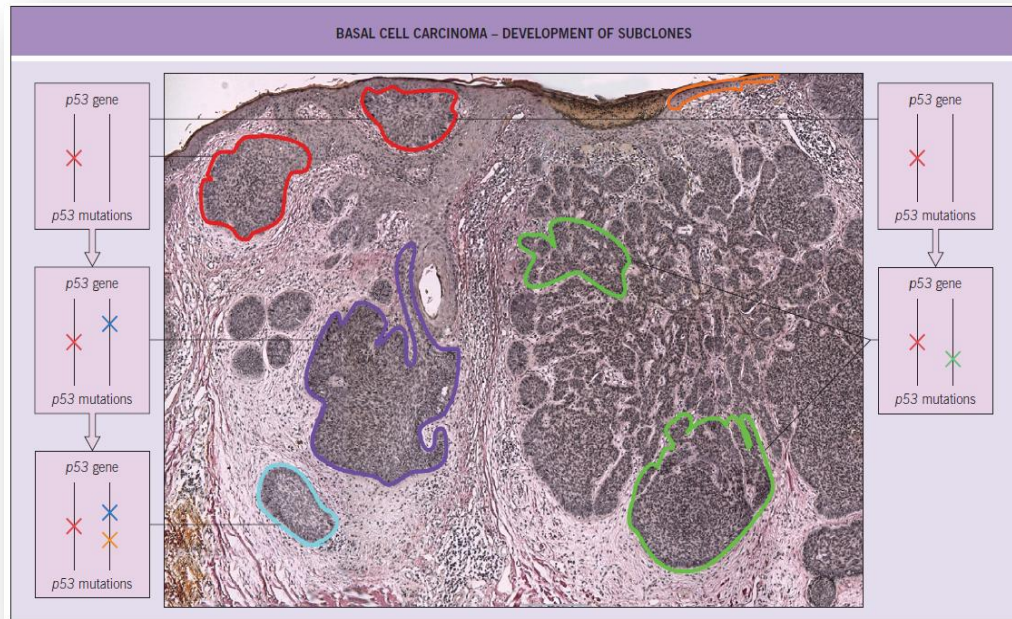


Fig.9 Carcinoma basocelular-desenvolvimento de subclones. Uma mutação comum do p53 (cruz vermelha) é encontrada em diferentes partes do tumor. Apesar de ser indistinguível morfológicamente, partes diferentes de carcinomas individuais requerem mutações adicionais no gene p53 (cruzes azul, laranja e verdes). As caixas ilustram os dois alelos do p53. Notar o p53 normal (com linha laranja) nos queratinócitos epidérmicos.³

Apesar do carcinoma basocelular aparentar ser um tumor com estabilidade genómica extraordinária, um grande número de tumores são aneuplóides. Análises de perda de heterozigotia mostraram perda alélica do cromossoma 9q, enquanto a perda de heterozigotia envolvendo outros cromossomas foi poucas vezes observada.¹² De notar que o gene mais vezes alterado no carcinoma basocelular é o gene *PTCH*. Dois de cada três carcinomas basocelulares mostram perda de heterozigotia e/ou mutações truncadas no gene *PTCH*. Nos tumores em que o gene *PTCH* se encontra intacto outras mutações tais como mutações activantes do *SMO* (até 20%) foram detectadas. Alguns dados sugerem que uma expressão suficientemente elevada de Gli numa célula, por inactivação homozigótica do *PTCH* ou por mutações activantes do *SMO*, é condição necessária e talvez suficiente para levar ao

desenvolvimento do carcinoma basocelular. Foi também demonstrado que é necessária sinalização *SHH* constitutiva para o crescimento de carcinomas basocelulares estabelecidos.⁷⁴ A segunda alteração genética mais comumente encontrada no carcinoma basocelular diz respeito às mutações pontuais do gene *p53*. As mutações do *p53* são precoces durante a carcinogénese e pelo menos 50% dos carcinomas basocelulares têm o gene *p53* mutado. A grande maioria das mutações do *p53* são mutações *missense* que carregam uma assinatura UV. Em muitos dos carcinomas basocelulares ambos os alelos *p53* se encontram afectados por mutações pontuais, ao contrário da forma mais comum de combinação de mutação e deleção (perda de heterozigotia) observada na maioria dos tumores sólidos. O papel das mutações do *p53* na carcinogénese do carcinoma basocelular poderia ser baseado na expansão do número de células alvo.¹³

Mutações no locus *CDKN2A (INK4A)* que codificam quer o p16 quer o p14^{ARF}, também foram detectadas num pequeno número de carcinomas basocelulares esporádicos. Em contraste aos genes supressores tumorais, os oncogenes aparentam representar um papel secundário no desenvolvimento de carcinoma basocelular. Os genes *ras* são os oncogenes mais estudados e a frequência de mutações do *ras* no carcinoma basocelular varia entre 0% e 30%, normalmente dentro do gene *H-ras*. Alterações noutros oncogenes e genes supressores tumorais foram apenas esporadicamente registadas. Estudos genómicos de associação na população da Islândia revelaram variantes de susceptibilidade genética no gene queratina 5 em doentes com carcinoma basocelular.⁷⁵

O potencial replicativo ilimitado é essencial para o fenótipo maligno e a manutenção dos telómeros é também evidente no carcinoma basocelular devido a elevada actividade da telomerase. Um ponto interessante é o facto de o carcinoma basocelular exprimir níveis elevados ou iguais de telomerase quando comparado com outras malignidades de elevado grau. A presença de genes reparadores de ADN intactos é também de importância crítica. O

efeito prejudicial da reparação insuficiente de danos ao ADN induzidos por UV é bem ilustrado em pacientes com xeroderma pigmentoso, que desenvolvem numerosos carcinomas basocelulares numa idade jovem.¹⁴

Metástases

Apesar do carcinoma basocelular virtualmente nunca metastizar, há alguns registos na literatura de carcinomas basocelulares que desenvolveram metástases e a incidência está estimada em 1:1000 a 1:35 000. Estes casos raros representam aparentemente tumores agressivos com propagação perineural de células tumorais. Metástases dos gânglios linfáticos seguido de metástases ósseas e de pulmão são o tipo de progressão mais frequente. O diagnóstico tem sido baseado na morfologia e a possibilidade de alguns destes casos representarem variantes pouco diferenciadas de carcinoma espinhocelular não pode ser excluída.³

Resumindo, o carcinoma basocelular é um tumor da pele localmente invasivo, comum para o qual a radiação UV e as alterações do gene *PTCH* são importantes factores etiológicos. O carcinoma basocelular dependente de estroma para o seu crescimento, surge sem precursores e mostra um crescimento contínuo sem progressão para doença metastática.³

Patogénese do carcinoma espinhocelular

A radiação UV é também um factor etiológico major no desenvolvimento do carcinoma espinhocelular cutâneo (ver fig.8). A dose cumulativa de radiação UV recebida durante o tempo é um factor de risco significativo, em contraste com a relação mais complexa existente entre o carcinoma basocelular e a exposição solar em idade jovem ou entre o melanoma cutâneo e as queimaduras solares.⁷³ O carcinoma espinhocelular da pele é um “cancro clássico” no sentido de ter lesões precursoras, progressão tumoral e o potencial para desenvolver doença metastática. O carcinoma espinhocelular pode-se desenvolver em diferentes regiões da pele assim como noutros locais revestidos de epitélio escamoso p.ex. boca, esófago e vagina. A biologia do carcinoma espinhocelular cutâneo difere em parte daqueles que surgem noutros tecidos. Em particular, o carcinoma espinhocelular em áreas cronicamente expostas ao sol exhibe um comportamento relativamente indolente e o desenvolvimento de metástases é pouco frequente (menos de 5%). Há uma forte correlação entre a espessura do tumor e metástases (2,1-6mm, 4% metastizam;> 6mm, 16% metastizam).⁷⁶ Factores de risco secundários para metástases incluem imunossupressão e localização nos lábios ou orelhas. O carcinoma espinhocelular desmoplásico tem uma taxa de recorrência mais elevada. O carcinoma espinhocelular que surge nos genitais ou área perianal é também mais agressivo, com maior risco de metastização.¹⁵

Precursores

A opinião corrente no que concerne o carcinoma espinhocelular cutâneo é que o cancro é derivado de uma única célula transformada da linhagem de queratinócitos. Os eventos genéticos precisos e o número de mutações necessárias à transformação maligna não são conhecidos. Contudo, o carcinoma espinhocelular cutâneo desenvolve-se através da adição de

alterações genéticas que levam a uma vantagem de crescimento selectivo. Neste esquema de eventos, vários estadios podem ser definidos. Um modelo apelativo (apoiado por estudos em ratos sem pêlos) inclui clones *p53* epidérmicos como precursores para displasia de células escamosas¹⁶ (ver fig.10). De acordo com o dogma, a displasia ligeira precede a displasia moderada e esta a severa (que é visualizada no carcinoma espinhocelular *in situ*) e o carcinoma espinhocelular invasivo desenvolve-se a partir do carcinoma *in situ*. Outras alterações genéticas e selecção levam ao estadio final, em que o carcinoma espinhocelular localmente invasivo dá origem a metástases nos gânglios linfáticos regionais e órgãos distantes.

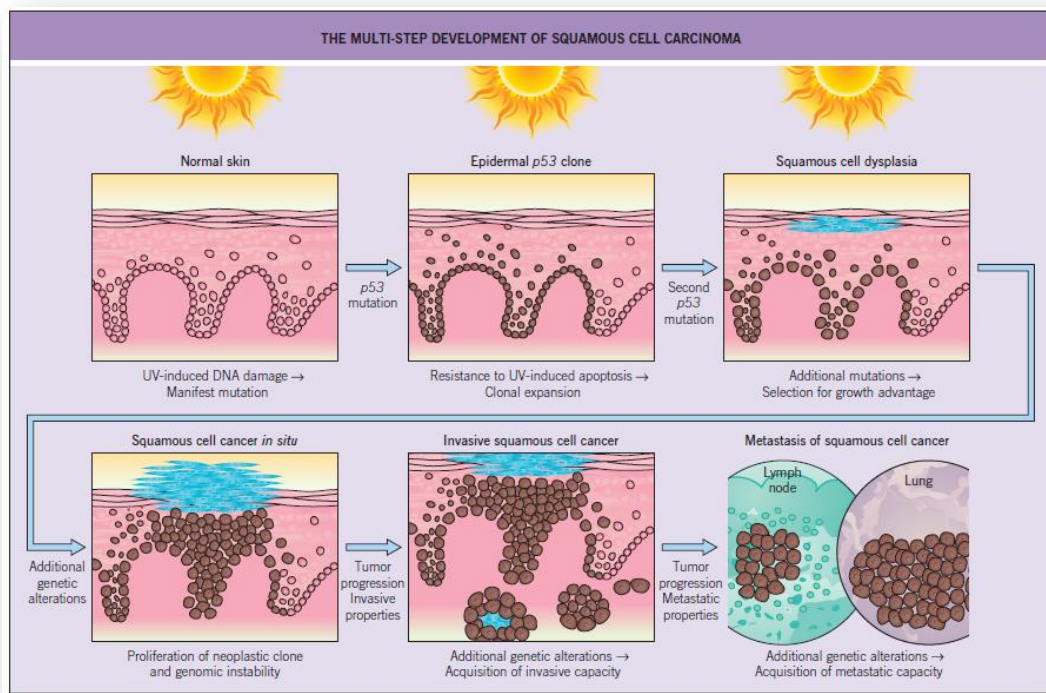


Fig.10. Desenvolvimento *multistep* do carcinoma espinhocelular. A radiação UV induz mutações nos queratinócitos e facilita a expansão clonal de queratinócitos com um gene *p53* mutado. Mutações adicionais (incluindo uma segunda mutação *p53*) que afectam genes que controlam a proliferação celular, a migração e morte celular fornecem vantagem selectiva de crescimento e causam instabilidade genómica. O resultado final são células tumorais metastáticas capazes de crescer em gânglios linfáticos regionais e órgãos internos.³

Lesões clínicas precursoras associadas ao carcinoma espinhocelular incluem queratose actínica e doença de Bowen. Microscopicamente, a queratose actínica exhibe sinais de dano solar crónico, i.e. elastose solar e grau ligeiro a moderado de displasia de células escamosas na epiderme, especialmente nas porções mais profundas. A doença de Bowen também mostra displasia de alto grau das células escamosas, atingindo geralmente a espessura total da epiderme. As queratoses actínicas são extremamente comuns em peles de caucasianos idosos cronicamente expostos ao sol. As lesões ocorrem primariamente na face, escalpe sem pêlos, face dorsal das mãos e helices dos pavilhões auriculares (mais em homens). O risco individual para uma queratose actínica progredir para um cancro invasivo é baixo, provavelmente inferior a 1 em 1000 por ano. O risco do carcinoma espinhocelular *in situ* progredir para cancro invasivo é considerado mais elevado.³

As queratoses actínicas (QAs) são das lesões mais frequentemente encontradas na prática clínica. Apresentam-se na pele (danificada pelo sol) da face, couro cabeludo, pescoço e parte superior do tronco. Os indivíduos que possuem maior risco de desenvolvimento de QAs são os idosos, indivíduos com fototipo de pele mais claro e aqueles que possuem história de exposição solar crónica.³

A lesão primária consiste numa pápula eritematosa com escama branca ou amarela. Os doentes podem referir alguma sensibilidade local. O tamanho das QAs pode variar de poucos milímetros a vários centímetros de diâmetro. Um dos sinais mais precoces é um ligeiro eritema com uma escama quase imperceptível.³

Sensibilidade à palpação deve alertar o clínico para a possibilidade de a lesão ter evoluído para carcinoma. Os subtipos clínicos de QAs incluem as variantes hiperplásica, pigmentada, liquenóide, atrófica, bowenóide e queilite actínica.

A queilite actínica surge sobretudo nos humanos e tem sede quase exclusiva no lábio inferior directamente exposto aos raios solares. As lesões são habitualmente difusas.

Quando a distinção entre queilite actínica e carcinoma espinhocelular não é possível deve ser efectuada biópsia.⁹⁶

Outro tipo de queratose é a queratose arsenical que surge quando se verifica uma exposição crónica ao arsénio. Este metal está naturalmente presente na natureza sendo um elemento presente em muitos tipos de rocha. Actualmente a intoxicação por arsénio é mais frequente em mineiros, vidreiros ou viticultores. A exposição crónica ao arsénio pode provocar algumas lesões cutâneas características onde estão incluídas as queratoses arsenicais, a hiperpigmentação cutânea, diversos tipos de cancros de pele incluindo carcinoma basocelular, carcinoma espinhocelular e carcinoma de células de Merkel.¹⁰⁷ As queratoses surgem preferencialmente nas palmas ou plantas e em zonas de traumatismo ou fricção. Elas formam pápulas córneas de coloração amarelo-acastanhadas. Estas lesões podem confluir em placas verrugosas e evoluir para uma doença de Bowen ou carcinoma invasivo.⁹⁶

Cancro

A radiação solar foi aceite como sendo um factor de risco major para o carcinoma espinhocelular. Numerosas experiências usando modelos de carcinogénese química *multistage* foram efectuados em ratos, produzindo tumores carcinoma espinhocelular-*like*. Um protocolo típico consiste numa única aplicação de um composto iniciante, e.g. 7,12-dimetilbenz[a]antraceno (*DMBA*), que leva a mutações activantes irreversíveis nos genes *H-ras* dentro de células basais da epiderme. Numa segunda fase, doses repetidas de um agente promotor de tumor, e.g. 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetato (*TPA*), induz uma resposta hiperproliferativa. Isto é devido, em parte, a mecanismos epigenéticos que levam ao desenvolvimento de papilomas de células escamosas. A conversão de papilomas benignos em carcinoma espinhocelular envolve um número de alterações genéticas e cromossómicas

necessárias para a aquisição de fenótipo maligno. Uma limitação do modelo de carcinogênese química é que é diferente da carcinogênese induzida pelos UV, em particular o *H-ras* não está implicado como oncogene chave no carcinoma espinhocelular humano. Um segundo modelo carcinogênico de pele murina é o de carcinoma espinhocelular induzido por UV em ratos *SKH-1* calvos. Os tumores de pele neste modelo têm uma elevada frequência de mutações de *p53* e baixa incidência de mutações *Ras*.

Carcinomas espinhocelulares invasivos podem ter diversos graus de diferenciação. Tumores altamente diferenciados mostram características de queratinização e frequentemente invadem a derme com ampla margem arredondada de tumor. Extensões papilomatosas e cordões ligeiramente atípicos de epitélio escamoso crescem para dentro da derme. O carcinoma espinhocelular verrucoso, que muito raramente metastatiza é considerado uma variante especial do carcinoma espinhocelular altamente diferenciado. Carcinomas espinhocelulares muito pouco diferenciados revelam mais características citológicas anaplásicas e o fenótipo da célula escamosa pode por vezes ser verificado apenas por via imunohistoquímica com anticorpos anti-queratina.

Regra geral, o carcinoma espinhocelular desmoplásico fracamente diferenciado exhibe um grau mais elevado de malignidade. Contudo, o comportamento biológico raramente pode ser previsto somente pelo grau de diferenciação. O carcinoma espinhocelular é dependente de um estroma de suporte (tal como são todos os tumores sólidos) e uma vasculatura induzida por sinais angiogénicos é necessária para o tumor crescer. Contrariamente ao estroma que rodeia o carcinoma basocelular, o estroma do carcinoma espinhocelular é considerado não específico e as interações célula-célula entre as células do tumor e células do estroma não estão bem caracterizadas. O carcinoma espinhocelular tem portanto, a capacidade de crescer em locais distantes do tumor primário.

Alterações no gene *p53* são as anomalias genéticas mais comuns encontradas na queratose actínica, carcinoma espinhocelular *in situ* e carcinoma espinhocelular invasivo. A desregulação da via do *p53* aparenta ser um evento precoce na carcinogénese do carcinoma espinhocelular. Em casos típicos, um alelo contém uma mutação missense pontual com a assinatura UV em locais dipirimidínicos, enquanto o restante alelo *p53* é suprimido. Estudos que utilizam mutações do *p53* como marcador de clonalidade sugerem uma relação directa entre a queratose actínica, o carcinoma espinhocelular *in situ* e o carcinoma espinhocelular invasivo. Ao estudar pacientes com lesões (ex. carcinoma espinhocelular) adjacentes a diversas entidades morfológicas (ex. queratose actínica), uma ligação genética foi encontrada entre lesões coexistentes. A conclusão destes estudos é que as lesões coexistentes representam diferentes estádios do carcinoma espinhocelular.

Uma função possível para as mutações precoces do *p53* no carcinoma espinhocelular (análogo à situação no carcinoma basocelular) é a resistência à apoptose, permitindo a expansão clonal em detrimento dos queratinócitos vizinhos contendo um *p53* normal (tipo selvagem). Outra aberração genética comum é a mutação ou silenciamento epigenético do locus *CDKN2A*. O mecanismo mais comum de inactivação é a metilação do promotor.⁷⁸ A frequência de mutações activantes no oncogene *ras* varia de 10% a 50%, dependendo da técnica experimental utilizada e o local do tumor analisado. A amplificação do oncogene *c-Myc* foi relatada em até 50% dos carcinomas espinhocelulares de pacientes imunossuprimidos, frequentemente como resultado da amplificação do locus cromossómico.¹⁷

A perda de heterozigotia foi estudada em diferentes cromossomas e ao contrário do verificado no carcinoma basocelular onde a perda de heterozigotia é maioritariamente restrita ao cromossoma 9q, a queratose actínica e o carcinoma espinhocelular demonstram um padrão de perda de heterozigotia mais amplo com deleções em diversos cromossomas, ex. 3p, 4p, 9p, 9q, 13q, 17p e 17q34 e ganhos em 3q, 8q e 20q. Um estudo recente utilizando microarrays

de elevada resolução de 60 carcinomas espinhocelulares com polimorfismo de um único nucleótido mostrou que as aberrações mais frequentes foram a perda de heterozigotia em 3p e 9p, observados em 65% e 75% dos tumores, respectivamente.¹⁸ Três tumores tinham deleções homozigóticas dentro da tríade de genes de histidina frágil (*FHIT*) em 3p14 e deleções homozigóticas e heterozigóticas foram também encontradas no receptor tipo D do gene proteína tirosinofosfatase (*PTPRD*) no 9p23 em 9 dos 60 tumores. Este estudo também revelou dissomia uniparental (*UPD*) como mecanismo de perda de heterozigotia de cópia número-neutro no carcinoma espinhocelular. De notar que *UPD* resulta em perda de um alelo e duplicação subsequente do alelo restante. Tumores fracamente diferenciados tiveram um número mais elevado de aberrações cromossômicas do que os tumores bem diferenciados.¹⁸

Recentemente, mutações que conferem perda de função no *NOTCH1* ou *NOTCH2* foram identificadas em 75% dos carcinomas espinhocelulares cutâneos.¹⁹ Estes genes codificam receptores celulares cujas vias sinalizadoras interagem com os da via *Wnt/β-catenina*.

Metástases

Quando o carcinoma espinhocelular metastiza, as metástases ocorrem dentro de 5 anos após o diagnóstico e envolvem os gânglios linfáticos primários. Uma vez metastizados os gânglios, a taxa de sobrevivência a 5 anos é baixa. Doentes imunocomprometidos, com metástases em vários gânglios linfáticos e também doentes com gânglios linfáticos cervicais com diâmetro superior a 3cm têm muito mau prognóstico. Contudo, dados de um estudo mostraram que o uso combinado de cirurgia e radioterapia adjuvante em doentes com metástases ganglionares aumentou a taxa de sobrevivência a 5 anos em 73%.⁹⁷

As metástases em órgãos distantes (p.ex. metástases pulmonares) permanecem incuráveis. Por isso, vigilância apertada e detecção precoce de metástases ganglionares pode poupar vidas e é de extrema importância.

O carcinoma espinhocelular pode ser considerado de elevado risco em virtude de factores relacionados com o tumor (intrínsecos), relacionados com o doente (extrínsecos) ou uma combinação de ambos. Dentro dos factores intrínsecos estão incluídos a localização do tumor (lábios, orelhas e região anogenital); tamanho do tumor superior a 2cm (ou 1,5cm no lábio ou orelha); invasão da gordura subcutânea; tumor pouco diferenciado; tumor recorrente ou com envolvimento perineural. No que concerne os factores extrínsecos os parâmetros incluem transplantação de órgãos; malignidade de origem hematológica; terapêutica imunossupressiva de longo termo e infecção por HIV.^{98,99}

Lesões de rápido crescimento na pálpebra ou orelha metastizam em até 1/3 dos casos. Contrariamente ao carcinoma basocelular da pálpebra, o carcinoma espinhocelular pode ser um tumor agressivo com potencial de invasão da órbita, metastização ganglionar e distante e em última instância a morte.^{100,101,102}

Estima-se que a invasão perineural ocorra em cerca de 7% das pessoas com carcinoma espinhocelular cutâneo. O prognóstico nestes casos é pior, com taxas de metastização a chegarem aos 47%.⁹⁹

A exposição a arsénio e PUVA são factores de risco adicionais associados a doença agressiva.¹⁰³

Sumário

Resumindo, o carcinoma espinhocelular que se desenvolve na pele cronicamente exposta ao sol é um tumor frequente para o qual a exposição solar cumulativa é um importante

factor etiológico. Este desenvolve-se através de uma série de estádios que envolvem lesões precursoras, tais como queratose actínica e em casos de elevado risco, em metástases para os gânglios linfáticos regionais e noutros locais.

Cancro de pele melanoma

Introdução

O melanoma é um tumor maligno que surge dos melanócitos e a sua origem mais comum é a cutânea. Também pode surgir em superfícies mucosas (ex. oral, ocular ou vaginal) e no tracto uveal do olho, assim como nas leptomeninges.

O aumento de incidência de melanoma cutâneo tem sido observado em todo o mundo nas últimas quatro décadas em populações caucasianas. Enquanto a mortalidade aumentou ligeiramente nos EUA e na Europa durante as décadas de 70 e 80 do século XX, verificou-se uma estabilização da taxa de mortalidade em diversos países durante a década de 90 do século XX devido principalmente, à detecção precoce de melanomas cutâneos mais finos. O melanoma é também uma das formas de cancro mais comum em jovens adultos. Por essas razões constitui um problema de saúde pública significativo, particularmente no respeitante a anos de vida perdidos. A tabela 7 mostra a tendência internacional da taxa de incidência de melanoma e mortalidade. A evidência de uma relação causal com a exposição à luz solar é convincente, como por exemplo, pela correlação entre episódios de queimaduras severas em idade precoce com o risco de melanoma. Mesmo nos que estão mais predispostos ao melanoma por herança de mutações no gene inibidor 2 A da cinase ciclino-dependente (*CDKN2A*), a incidência é marcadamente mais elevada nas pessoas que vivem em baixas latitudes. Este facto indica interacções mais estreitas entre a susceptibilidade genética e a

exposição ambiental a UV na gênese do melanoma. Outros factores de risco estão demonstrados na tabela 8.³⁹

	Age-standardised incidence (10 ⁵ /year)	Age-standardised mortality (10 ⁵ /year)	Lifetime risk (incidence)	Incidence trend over 10 years	Mortality trend over 10 years	Most common cancers (ranking)
Australia (2001)³						
Men	41.4 (world)	5.1 (world)	1 in 25	22% increase	2% increase (1991–2001)	4th
Women	31.1 (world)	2.6 (world)	1 in 35	12% increase	0% increase (1991–2001)	3rd
USA (2001)^{4,5}						
Men	21.4 (world)	3.9 (world)	1 in 53	31% increase	0% increase (1991–2001)	5th
Women	13.8 (world)	1.8 (world)	1 in 78	25% increase	1% decrease (1991–2001)	7th
The Netherlands (1998)⁶						
Men	11.5 (Europe)	3.1 (Europe)	--	21% increase	24% increase (1989–98)	--
Women	14.8 (Europe)	2.1 (Europe)	--	11% increase	5% increase (1989–98)	--
UK (2000)⁷						
Men	9.7 (world)	2.7 (world)	1 in 147	59% increase	20% increase (1991–2001)	12th
Women	11.2 (world)	1.9 (world)	1 in 117	41% increase	3% increase (1991–2001)	7th

Tabela 7. Estatísticas de melanoma em 4 países.³⁹

	Relative risk for melanoma*
Genetic	
Strong family history (≥ 3 first degree relatives affected)	35–70 ¹³
Weak family history	3 ¹⁴
Naevi	
Multiple benign naevi (>100)	11 ^{15,16}
Multiple atypical naevi	11 ^{17,18}
Previous skin cancer	
Previous melanoma	8.5 ¹⁹
Previous non-melanoma skin cancer	2.9 ²⁰
Immunosuppression	
Transplant recipients	3 ²¹
Patients with AIDS	1.5 ²²
Surrogates of sun sensitivity	
Type I skin (burns without tanning)	1.7 ^{23,24}
Freckling	2.5 ^{23,24}
Blue eyes	1.6 ^{23,24}
Red hair	2.4 ^{23,24}
UV exposure	
History of blistering sunburn	2.5 ^{23,24}

* CIs for estimates of relative risk given in references cited.

Tabela 8. Factores de risco clínico para melanoma.³⁹

Factores de risco para melanoma cutâneo

O reconhecimento dos factores de risco para o desenvolvimento de melanoma é importante de uma perspectiva de cuidado clínico e saúde pública (ver tabela 9). A identificação de coortes de alto risco melhora a eficiência e a eficácia dos esforços em saúde pública. A avaliação do risco individual influencia a tomada de decisões clínicas incluindo o limiar para se proceder a uma biópsia, prevenção, aconselhamento e vigilância. Os factores de risco podem ser divididos em três categorias: (1) factores genéticos, (2) manifestações fenotípicas de interacção gene-ambiente e (3) factores ambientais. Como o presente trabalho aborda as alterações genéticas os dois últimos não irão ser abordados com pormenor.

RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF CUTANEOUS MELANOMA
GENETIC FACTORS
<ul style="list-style-type: none">• Family history of cutaneous melanoma• Lightly pigmented skin• Tendency to burn, inability to tan• Red hair color• DNA repair defects (e.g. xeroderma pigmentosum)
ENVIRONMENTAL FACTORS
<ul style="list-style-type: none">• Intense intermittent sun exposure• Chronic sun exposure• Residence in equatorial latitudes• PUVA (possible)• Tanning bed use, especially under the age of 35 years• Iatrogenic or acquired immunosuppression
PHENOTYPIC EXPRESSIONS OF GENE/ENVIRONMENT INTERACTIONS
<ul style="list-style-type: none">• Melanocytic nevi and solar lentigines:<ul style="list-style-type: none">– Increased total number of acquired melanocytic nevi (MN) >100 MN, relative risk ~ 8–10-fold increased– Atypical melanocytic nevi (AMN) > 5 AMN, relative risk ~ 4–6-fold increased– Multiple solar lentigines (SL) Multiple SL, relative risk ~3–4-fold increasedRelative risks (RR) are multiplicative: e.g. a person with >100 MN + >5 AMN + multiple SL has a relative risk ~ $10 \times 5 \times 3 = 150$-fold• Personal history of cutaneous melanoma

Tabela 9. Factores de risco para desenvolvimento de melanoma cutâneo³

Factores de risco genéticos

Mutações da linha germinativa e polimorfismos podem predispor os indivíduos para melanoma. Os genes envolvidos variam desde genes raros de elevada penetrância responsáveis por alguma agregação familiar do melanoma, aos genes de pigmentação muito comuns responsáveis pela relativa propensão de indivíduos de pele clara a desenvolverem melanoma. O locus genético major que confere susceptibilidade de elevada penetrância associado ao melanoma é o *CDKN2A*. Aproximadamente 2% dos melanomas cutâneos podem ser especificamente atribuídos a mutações patogénicas da linha germinativa em *CDKN2A*. Este locus codifica dois produtos proteicos distintos, *p16* e *p14_{ARF}*, com o último via uma *frame* de leitura alternativa, daí a designação *ARF*. O *p16* e o *p14_{ARF}* exercem efeitos regulatórios na progressão do ciclo celular através das vias da proteína retinoblastoma (*Rb*) e *p53*, respectivamente. As mutações germinativas do *CDKN2A* são observadas em aproximadamente 25% dos melanomas familiares. A penetrância das mutações do *CDKN2A* é modificada por variantes germinativas de outros genes, incluindo *MC1R*. Algumas famílias, portadoras de mutações germinativas do *CDKN2A* têm também risco elevado de desenvolverem cancro do pâncreas.

Apesar de existirem testes para estas mutações do *CDKN2A* disponíveis comercialmente, o *International Melanoma Genetics Consortium* recomenda que actualmente este teste genético seja realizado apenas em âmbito de investigação. Contudo, um estudo recente sugeriu que indivíduos com três ou mais melanomas primários invasivos ou famílias com pelo menos um melanoma invasivo e dois ou mais outros diagnósticos de melanoma invasivo ou cancro pancreático entre parentes do primeiro ou segundo grau (do mesmo lado da família) eram candidatos para referenciação para consulta de genética e possível teste.⁴⁸

De entre os genes da pigmentação, descobriu-se que determinadas variantes germinativas específicas do gene receptor 1 de melanocortina (*MC1R*) estão correlacionadas

com o risco de melanoma para lá do fenótipo de pele clinicamente aparente. Recentemente, foi observada uma forte associação entre o *MC1R* como gene de susceptibilidade e risco de desenvolvimento de melanomas *BRAF-mutantes*. Enquanto o risco de desenvolver qualquer melanoma cutâneo varia de 1,5 vezes a 3 vezes para indivíduos com variantes de *MC1R*, o risco de desenvolver melanomas *BRAF-mutantes* é 17 vezes mais elevado para quem possui duas variantes germinativas do *MC1R*. A somar ao *MC1R*, polimorfismos de um único nucleótido no gene da tirosinase (*TYR*), gene tyrosinase-related protein 1 (*TYRP1*) e gene *SLC4A2* estão significativamente associados a risco de melanoma.

Foi identificada interacção genética potencial entre três componentes da rede de sinalização *RAS- NRAS, BRAF* e *PTEN/MMAC1*. Baseado no conhecimento das funções celulares destes produtos genéticos, o padrão de mutações sugere que as vias *MAPK* e *AKT* são frequentemente activadas em paralelo, por motivos genéticos, para promover o aparecimento de melanoma.^{49,50}

Um estudo com um inibidor oral do *BRAF* mutado, *PLX4032* (também conhecido como *RG7204*) para tratamento de melanoma metastático teve como resultados a regressão tumoral, completa ou parcial em doentes portadores da mutação *BRAF V600*.⁵¹

Factores de risco fenotípicos que reflectem interacções gene/ambiente

Os factores de risco independentes mais fortes para o desenvolvimento de melanoma cutâneo são os que reflectem quer a susceptibilidade genética quer a exposição ambiental: nevos melanocíticos, nevos melanocíticos atípicos, efélides e lântigos solares. Os nevos melanocíticos adquiridos desempenham um papel duplo como factor de risco: (1) são indicadores da exposição UV e dano no ADN; e (2) podem ser precursores formais do melanoma. Contudo, remanescentes de nevos melanocíticos benignos são encontrados apenas

numa minoria de melanomas. Baseado em dados epidemiológicos, o risco de transformação maligna de um nevo melanocítico individual foi estimado ser um melanoma em centenas de nevos atípicos e um em milhares de nevos comuns. Conseqüentemente, a remoção profilática de nevos clinicamente insuspeitos não se justifica.

Nevos melanocíticos comuns

Apesar de realizados em populações de diferentes regiões e com fototipos de pele variados, os estudos consistentemente relatam um aumento contínuo e quase linear do risco de melanoma em doente com um número elevado de nevos melanocíticos comuns.

Populações de pele mais clara possuem mais nevos melanocíticos do que populações de pele mais escura. O risco relativo de melanoma para mais de 50 nevos melanocíticos comuns varia entre 6,9 no sul de Espanha e 53,9 na Escócia. No entanto, a relação dose-dependente entre o número de nevos melanocíticos comuns e o risco de melanoma cutâneo mantém-se verdadeiro para todas as populações Caucásicas. O melanoma num local anatómico em particular está mais estreitamente relacionado com o número de nevos melanocíticos no respectivo local do que com o número de nevos em outros locais do corpo, realçando o papel chave dos efeitos locais mutagénicos da radiação UV a somar a susceptibilidade genética.⁵²

Nevos melanocíticos atípicos

Nevos melanocíticos atípicos esporádicos são frequentemente diagnosticados em indivíduos “normais” fora do contexto da síndrome dos nevos displásicos. Uma possível explicação para a variação de estimativas de risco é a utilização de definições clínicas diferentes de nevo melanocítico “atípico” por diversos investigadores.

Diversos estudos descobriram que os nevos melanocíticos atípicos estão associados com o aumento do risco de melanoma fora do contexto de melanoma familiar. O risco máximo relatado para desenvolver melanoma foi de 32 vezes quando na presença de 10 ou mais nevos melanocíticos atípicos.

Em doentes com melanoma familiar, os nevos melanocíticos são um indicador de risco marcadamente elevado de melanoma.³

Factores de risco ambientais

Radiação ultravioleta

A presença ubíqua da radiação UV solar na vida humana é essencial para a produção de vitamina D, mas também conduz a fotoenvelhecimento da pele, danos e alterações malignas. O estrato córneo (EC) é a primeira linha de defesa contra exposições ambientais como a radiação UV solar. Alterações nas propriedades mecânicas do EC podem levar a danos macroscópicos severos tais como descamação anormal, fissuras, infecções e cicatrizes associados a inflamação. Foi demonstrado num estudo que a radiação UV tem efeitos dramáticos na coesão celular e integridade mecânica o que faz com que seja uma ameaça dupla para a pele ao aumentar a força motriz biomecânica causadora de danos enquanto diminui, simultaneamente, a capacidade natural da pele para resistir, estando assim mais propensa ao aparecimento de malignidades.⁵³

Os diversos tipos de radiação UV têm diferentes efeitos na pele (ver fig. 14)

Type of UV radiation	General properties
Ultraviolet A radiation (UVA)	<p>Approximately 90–99% reaches the earth's surface</p> <p>Is not filtered by the stratospheric ozone layer in the atmosphere</p> <p>Long wavelength & low energy- can penetrate deeper into the skin</p> <p>Once considered harmless, but now believed to be harmful if one has excessive and long-term exposure</p> <p>Causes aging of the skin; induces immediate and persistent pigmentation (tanning)</p> <p>Passes through glass</p>
Ultraviolet B radiation (UVB)	<p>Approximately 1–10% reaches the earth's surface</p> <p>Filtered by the stratospheric ozone layer in the atmosphere</p> <p>Short wavelength & high energy- can penetrate the upper layers of the epidermis</p> <p>Responsible for causing sunburns, tanning, wrinkling, photoaging and skin cancer</p> <p>Carcinogenic and a thousand times more effective in causing sunburns than UVA</p> <p>Does not pass through glass</p>
Ultraviolet C radiation (UVC)	<p>Filtered by the stratospheric ozone layer in the atmosphere before reaching earth</p> <p>Major artificial sources are germicidal lamps</p> <p>Burns the skin and causes skin cancer</p>

Fig.14. Diferentes propriedades das diversas radiações UV. ¹⁰⁵

A capacidade dos melanócitos estimularem a produção de pigmento melanocítico é influenciada pelo dano induzido pelos UV, que induz a estabilização da proteína supressora tumoral *p53*. Por sua vez, o *p53* activa transcripcionalmente a expressão da proopiomelanocortina, que é clivada para produzir hormona melanoestimulante (*MSH*) que é subsequentemente libertada pelos queratinócitos para actuar nos melanócitos. Os melanócitos respondem à estimulação do *MSH* via receptor de *MSH* conhecido como receptor 1 de melanocortina (*MCR1*).

Contrariamente ao carcinoma basocelular e espinhocelular, o melanoma não ocorre somente em áreas expostas ao sol. Alguns melanomas surgem em locais como palmas, plantas e superfícies mucosas que não estão expostas à luz solar. O risco aumentado para estes tipos de melanoma está mais fortemente ligado a exposição intermitente a luz solar de elevada intensidade, resultando frequentemente em queimadura solar. A somar à contribuição ambiental para a carcinogénese dos melanócitos, o desenvolvimento de melanoma também pode ser influenciado por factores imunológicos e genéticos.

A associação entre dano do ADN induzido por UV e desenvolvimento de melanoma é reforçada por um drástico aumento do risco de melanoma em doentes com *xeroderma pigmentosum* (XP).

Vários relatórios fazem supor que os UV são causa de mutações em genes associados ao melanoma tais como *INK4A* (também conhecido como *CDKN2A* ou *p16*), *PTEN*, *FGFR2*, *N-RAS* e *BRAF*.

Foram encontradas mutações oncogénicas no gene *N-RAS* em melanomas, primariamente no codão 61. Uma mutação activante em locais pirimidínicos foi inicialmente descrita numa linha celular tumoral de melanoma de um doente com XP, sugerindo que a radiação UV está envolvida na origem da mutação. Contudo, não é certo se a mutação é consequência directa de mutagénese provocada por UV.⁵⁴

Síndrome familiar do nevo displásico (FAMMM)

A síndrome FAMMM consiste na ocorrência de melanoma maligno cutâneo e nevos atípicos (displásicos) e é herdada como traço autossómico dominante, com expressividade variada dentro das famílias, incluindo não penetrância do fenótipo cutâneo.⁵⁵

A síndrome FAMMM não só indica potencial para melanoma cutâneo maligno, mas também susceptibilidade para outros cancros sistémicos.⁵⁶

Esta síndrome é caracterizada por múltiplos nevos melanocíticos, normalmente mais de 50, e história familiar de melanoma (ver fig. 15). Está associada a mutações no gene *CDKN2A*. Algumas linhagens de FAMMM mostram um aumento de risco de desenvolvimento de cancro do pâncreas e outras malignidades.

Cerca de 160.000 indivíduos foram diagnosticados com melanoma em 2002.⁵⁷ Estima-se que aproximadamente 5% a 12%⁵⁸ dos melanomas são hereditários e aproximadamente

40% destes são causados por mutações *CDKN2A*.⁵⁹ Baseado nestas estimativas, aproximadamente 3.200 a 6.700 casos de melanoma por ano são causados por mutações *CDKN2A*.

Familial Atypical Melanotic Mole Melanoma (FAMMM)	
All of the following criteria:	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Malignant melanoma in one or more first- or second-degree relatives 2. High total body nevi count (often >50) including some of which are clinically atypical 3. Nevi with certain histologic features on microscopy 	
<u>25-40% with <i>CDKN2A</i> mutation</u>	<u>60-75% without <i>CDKN2A</i> mutation</u>
60-90% melanoma by age 80 17% pancreatic cancer by age 75	Cancer risks unclear

Fig.15. Critérios diagnósticos de FAMMM.¹⁰⁶

As mutações germinativas do gene *CDKN2A* observadas em famílias propensas a melanoma são tipicamente mutações missense ou nonsense que prejudicam a função inibidora das proteínas *p16 (INK4)*, *p15 (INK4b)* ou *p18 (INK4c)*. Estas proteínas normalmente actuam no checkpoint G1/S do ciclo celular, onde inibem cinases ciclino-dependentes *CDK4* e *CDK6*, prevenindo assim a fosforilação da proteína do retinoblastoma *RBI*. Isto inibe a libertação de factores de transcrição que iriam, vulgarmente, induzir a progressão da fase S. Deste modo, quando mutações no gene *CDKN2A* quebram a função do *p16 (INK4)*, há progressão imprópria de G1 para a fase S, permitindo a proliferação celular descontrolada e contínua.^{59,60} Enquanto mutações que envolvem o *p16 (INK4)* podem estar presentes só numa porção da

linhagem FAMMM, *p16* é somaticamente inativado em 95% dos casos esporádicos de cancro do pâncreas⁶⁰ e 40% de melanoma familiar.⁵⁹

Estima-se que a penetrância do melanoma em famílias propensas a melanoma portadoras da mutação *CDKN2A* seja de 58% a 92%.^{58,61} Numerosos estudos verificaram o início precoce do melanoma em linhagens FAMMM comparando com a população geral, que pode estar relacionado com uma susceptibilidade aumentada à radiação.⁶¹

Um estudo comparou melanomas com 26 mutações individuais de *CDKN2A* a uma coorte de melanomas de base populacional e descobriu que os casos associados ao *CDKN2A* foram diagnosticados a uma idade significativamente mais jovem do que na coorte populacional, com a idade média de diagnóstico situada nos 42 anos para os casos *CDKN2A* comparado com 61 anos para o grupo populacional.⁶²

Há vários casos documentados de melanoma em idades tão jovens como em adolescentes e jovens de 20 anos em algumas linhagens de FAMMM.⁶³

Foi relatada variabilidade significativa no que concerne à localização de melanomas em mutações *CDKN2A* versus controlos populacionais, com alguns grupos a mostrar elevada incidência de melanoma na cabeça e pescoço, outros no tronco, em casos de melanomas familiares e ainda outros com distribuição corporal similar ao observado em casos esporádicos.⁶²

Alguma controvérsia circunda a significância patológica dos nevos atípicos observados em associação com a síndrome FAMMM, com alguns a argumentar que são simplesmente marcadores de risco aumentado de melanoma e outros que tratam como lesões pré-malignas. Parte desta controvérsia é baseada em dados que mostram que os nevos atípicos são mais propensos a sofrer transformação maligna quando comparados a nevos clinicamente típicos. Contudo, os nevos atípicos frequentemente regredem e os melanomas em doentes com FAMMM desenvolvem-se frequentemente em pele normal.^{61,64}

Doentes em que se suspeite de síndrome FAMMM devem ser sujeitos a exames de pele frequentemente, com recurso à dermoscopia, que permite uma avaliação precisa e não invasiva de lesões pigmentadas, para a prevenção e detecção precoce do melanoma. Doentes com FAMMM, assim como os seus parentes em primeiro e segundo grau, deveriam submeter-se a exames cutâneos completos a cada 6-12 meses. O exame da pele deve ser feito em toda a superfície cutânea, incluindo o escalpe, a mucosa oral e área genital. Lesões pigmentadas são examinadas de acordo com o score “ABCDE”, que permite uma avaliação minuciosa em termos de morfologia e pelos achados dermoscópicos: assimetria, contornos, cor e padrões dermoscópicos.

O dermoscópico é um importante instrumento diagnóstico pois combina a ampliação e a eliminação da interface ar/superfície córnea, permitindo assim uma avaliação mais objectiva e precisa de lesões pigmentadas e possibilitando o diagnóstico ou evicção de excisões cirúrgicas desnecessárias, que são por regra, muito frequentes em doentes com FAMMM.⁶⁵

Patogénese

A radiação UV promove a alteração maligna na pele por efeito mutagénico directo no ADN, por estimulação dos constituintes celulares da pele a produzirem factores de crescimento, por redução da imunidade cutânea e pelo desenvolvimento de variedades de melanina oxigénio-reactivas que causam dano ao ADN e suprimem a apoptose. O melanoma desenvolve-se como resultado de acumulação de anomalias nas vias genéticas no melanócito. Estas anomalias promovem a proliferação celular e impedem as vias normais de apoptose em resposta ao dano no ADN. O melanócito alterado está por isso predisposto a danos cumulativos de ADN, resultando em selecção de mutações genéticas que permitem todos os aspectos do fenótipo maligno, incluindo a estimulação de crescimento vascular, evasão da

resposta imune, invasão tumoral e metástases. Apesar de os mecanismos de morte das células cancerosas diferenciadas serem mal compreendidos, a selecção de células que são resistentes aos mecanismos apoptóticos pode contribuir para a resistência das células do melanoma ao efeito citotóxico da quimioterapia, radioterapia e imunoterapia, especialmente através da expressão de inibidores da apoptose como a proteína 2 derivada de células B de linfoma (*Bcl-2*) e *BclxL*. Factores de crescimento tais como o factor de células tronco (SCF), factor de crescimento de fibroblastos (FGF) e *transforming growth factor* (TGF) - são produzidos pela acção da radiação solar nos melanócitos, queratinócitos envolventes e fibroblastos. Os sinais resultantes são transduzidos através da via Ras/RAF, despoletando em última instância a transcrição de um conjunto de genes envolvidos na proliferação celular e migração. A radiação solar também estimula a produção de melanocortina (α -MSH), o ligando para o receptor de melanocortina-1 (*MC1R*), que sinaliza a via AMP cíclico para induzir a produção de pigmento protector solar (eumalanina). Variantes no *MC1R* resultam na produção de feomelanina. Sub-produtos da biossíntese da melanina podem provocar *stress* oxidativo e contribuir para a malignização.

Mutações constitutivas activantes no *NRAS* ocorrem em 21% das linhas celulares do melanoma. As mutações do homólogo B1 (*BRAF*) do oncogene do sarcoma murino viral v-raf são as mutações de oncogene mais comuns no melanoma, indicando a importância desta via na desregulação do crescimento melanocítico. Tais mutações ocorrem em 10-30% dos melanomas primários. Existe complementariedade entre a presença de mutações *NRAS* e *BRAF* em qualquer melanoma pois ambos possuem o mesmo efeito de provocar proliferação celular sem restrições.

As mutações *BRAF* estão também presentes em 60-80% de nevos melanocíticos benignos. Este dado sugere que a complexa maquinaria molecular que proporciona controlos e equilíbrios na célula, normalmente protege contra os estímulos de crescimento desenfreado

que são multiplicados através de anomalias nas vias Ras/RAF, possivelmente prevenindo a transformação maligna da maioria dos nevos benignos. Uma fonte destas quebras no ciclo celular são os produtos proteicos do gene *CDKN2A*: *p16* e *p14ARF*. Este locus genético é alvo frequente de rotura nos melanomas e é herdado numa forma mutada em determinadas famílias propensas a melanoma. Quando o *p16* defeituoso é incapaz de inactivar o *CDK4* e *CDK6*, que fosforilam *Rb*, é libertado o factor de transcrição *E2F* levando à progressão do ciclo celular.

A molécula que normalmente tem um papel central na protecção contra danos ao ADN, *p53*, raramente se encontra mutada no melanoma precoce, provavelmente por ser uma das várias adaptações que permitem a sobrevivência das células que são responsáveis por gerarem pigmento protector solar. Contudo, mutações no *p14ARF* permitem a degradação do *p53* por libertarem o *hdm2*, o seu “companheiro” de ligação. Como outra defesa as células do melanoma frequentemente expressam níveis elevados de *Bcl-2* e *Bcl-x* que são moléculas anti-apoptóticas. Estes são alvos potencialmente importantes para ataque terapêutico do tumor. Melanomas avançados também inactivam frequentemente o efector de apoptose *Apaf-1*.³⁹

A progressão tumoral envolve quer instabilidade genética quer crescimento celular selectivo com mutações vantajosas. Factores adicionais incluem predisposição genética, eventos ambientais mutagénicos e resposta anti-tumoral do hospedeiro. Por exemplo, melanomas de diferentes locais do corpo e de locais com lesões provocadas por quantidades diversas de radiação UV também diferem geneticamente (ver fig.11).³

Vias celulares sinalizantes no melanoma

Aberrações genéticas no melanoma frequentemente afectam vias celulares sinalizantes que têm um papel fundamental na biologia normal dos melanócitos. A descoberta de locais específicos de disfunção dentro destas vias levou à era das terapias direccionadas, ex. o uso de vemurafenib em doentes com mutação somática no *BRAF* que leva à substituição do ácido glutâmico (E) por uma valina (V) no codão 600 (i.e. V600E) e subsequente activação da via da proteína cinase mitogeno-activada (*MAPK*).³

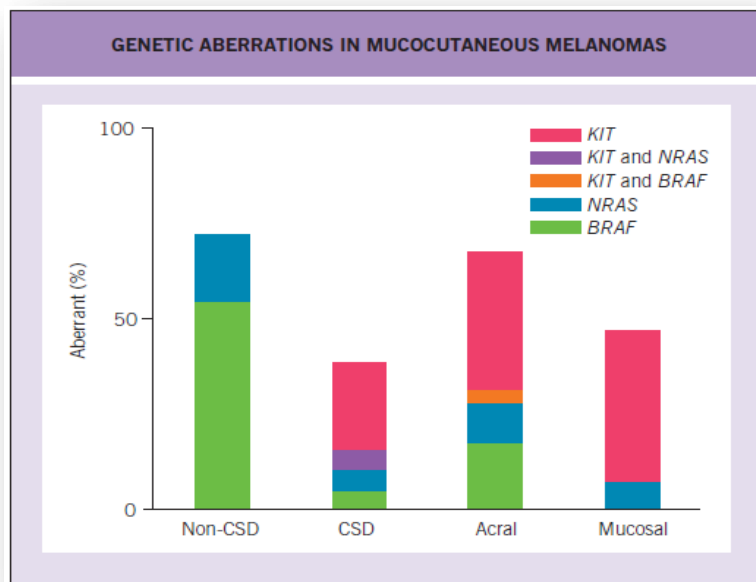


Fig.11. Aberrações genéticas no melanoma mucocutâneo. CSD, pele com alterações crónicas induzidas pelo sol tais como elastose solar; non-CSD, pele sem danos crónicos induzidos pelo sol.⁴⁶

Sinalização MAPK

A via *MAPK* regula a proliferação celular, crescimento e migração. Através desta via, interacções entre factores de crescimento (mitogénicos) e receptores de tirosina-cinase (*RTKs*) tais como o receptor *KIT* na superfície celular, levam eventualmente a alterações nos factores de activação da transcrição e expressão de genes no núcleo (ver fig.12). Após ligação do

ligando, os *RTKs* sofrem dimerização ficando activos devido à autofosforilação dos resíduos intracelulares de tirosina. A fosforilação de resíduos de tirosina cria locais de ligação para proteínas adaptadoras (ex. *GRB2*, *SOS*) e inicia-se uma cascata de sinalização que requer a actividade da GTPase do *NRAS* e a actividade da cinase do *BRAF*, *MEK* e *ERK*. O *ERK* fosforilado activa a ciclina D1 nuclear formando-se um complexo entre a ciclina D1 e as cinases 4 e 6 ciclino-dependentes (*CDK4/6*) que fosforila a proteína supressora tumoral retinoblastoma (*Rb*), resultando na libertação do *E2F* do complexo *Rb-E2F*. O *E2F* representa a família de factores de transcrição que desempenham um importante papel na regulação da progressão do ciclo celular. Um importante supressor tumoral é o p16, codificado pelo gene *CDKN2A*. Ao ligar-se ao *CDK4/6*, o *p16* previne a formação do complexo ciclina *D1-CDK4/6* e como resultado previne a activação do *Rb* e libertação de *E2F*.

O papel chave da via *MAPK* no melanoma é destacado pela elevada frequência de mutações nos genes que codificam os seus componentes e os seus alvos a jusante. No que concerne os *RTKs*, 30% a 40% dos melanomas acrais e mucosos assim como melanomas de pele cronicamente exposta ao sol contém mutações activantes ou amplificações do número de cópias do gene *KIT*. Em adição, mutações constitutivamente activantes estão presentes no gene *NRAS* (15-20% do total de melanomas) e o gene *BRAF* (50-60%). De notar que a frequência das mutações *BRAF* é elevada nos melanomas em pele exposta intermitentemente aos UV, mas reduzida em melanomas com evidência histopatológica de dano significativo provocado por UV, i.e com quantidades cumulativas crescentes de radiação UV mutagénica a frequência da mutação *BRAF* diminui. A activação da via *MAPK* no melanoma também pode ser induzida por mutações herdadas no gene *CDKN2* que subjazem ao melanoma familiar, assim como por mutações inactivantes adquiridas e deleções do *CDKN2*.^{40,41,42,43}

Sinalização PI3K

As fosfatidilinositol 3-cinases (*PI3Ks*) são enzimas que regulam o crescimento celular, proliferação, diferenciação, motilidade e sobrevivência (ver fig.12). Estas são activadas por *RTKs* e o *PIP2* (fosfatidilinositol 4,5-bifosfato) é fosforilado a *PIP3* (fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato). O *PIP3* actua como um segundo mensageiro e o *AKT* é activado via fosforilação. É importante referir que ao converter *PIP3* em *PIP2*, a activação do *AKT* pode ser inibida pelo *PTEN*.¹⁰⁴ O *fosfo-AKT* activado inibe a apoptose ao fosforilar o *BAD* que leva à perda da sua função pró-apoptótica, melhorando assim a sobrevivência ao aumentar a transcrição de genes sobreviventes e ao acelerar o crescimento celular via *mTOR* (ver fig.12).

A sinalização *PI3K* é activada numa elevada percentagem de melanomas por múltiplos mecanismos. Eventos activantes frequentes incluem inactivação do gene que codifica o inibidor *PTEN* via mutações, deleções ou metilação do promotor, mutações activantes do *NRAS* e sobreexpressão do *AKT*. Contudo, a activação directa da via *PI3K* por mutações activantes nos genes que codificam as subunidades do *PI3K* ocorre com pouca frequência.⁴⁴

Sinalização WNT

Como grupo, as proteínas sinalizantes *WNT* estão envolvidas em processos celulares tais como diferenciação, migração, proliferação e manutenção das células tronco. Quando os complexos do receptor *Frizzled (FZ)/LRP* não estão conectados pelo ligando, o “complexo de destruição” que contém a proteína supressora tumoral *APC (adenomatous polyposis coli)* fosforila a *β -catenina* (ver fig.13). A *β -catenina* fosforilada é ubiquitinada e em consequência alvo do proteassoma para rápida destruição. Uma vez ligado pelo *WNT* extracelular, o complexo do coreceptor *FZ/LRP* activa o *dishevelled (DSH)* que inibe a destruição do

complexo de β -catenina, levando à estabilização da β -catenina. Esta última seguidamente é translocada para o núcleo e promove a transcrição de genes alvo *WNT* via família de factores de transcrição *TCF/LEF*.

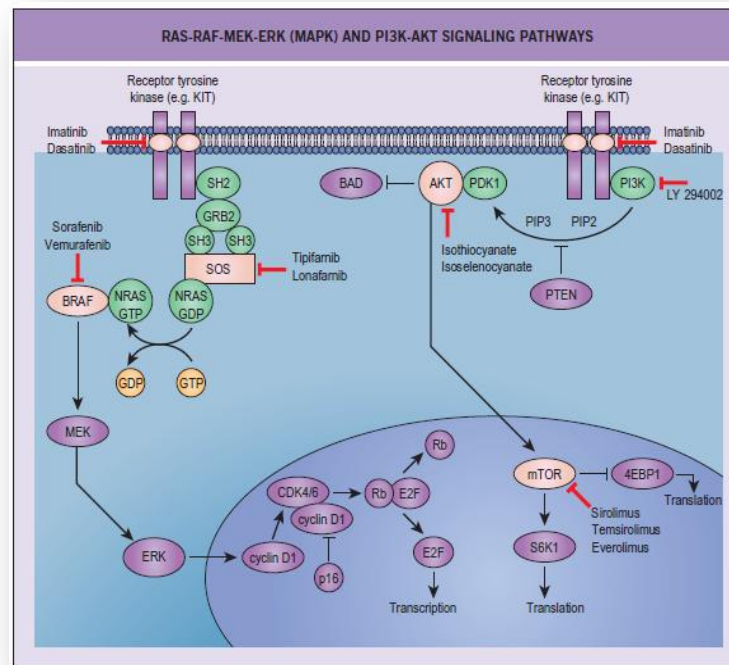


Fig.12. Vias sinalizantes *RAS-RAF-MEK-ERK (MAPK)* e *PI3K-AKT*. A via da proteína cinase mitogénico-activada (*MAPK*) é fisiologicamente activada por um factor de crescimento ligado a cinases do receptor de tirosina. O estímulo é retransmitido para o núcleo via actividade da GTPase do *NRAS* e a actividade da cinase do *BRAF*, *MEK* e *ERK*. No núcleo isto resulta em transcrição aumentada de genes envolvidos no crescimento celular, proliferação e migração. O principal papel desta via na neoplasia melanocítica é realçado pelo facto de que o *NRAS* ou o *BRAF* estarem mutados em aproximadamente 80% de todos os melanomas cutâneos e nevos melanocíticos. A via *PI3K-AKT* é outro importante regulador da sobrevivência celular, crescimento e apoptose. Um inibidor chave desta via é o *PTEN*, inactivação do gene que codifica o *PTEN* via mutações, deleções ou metilação do promotor também ocorre nos melanomas cutâneos. Como resultado, há um aumento de actividade da via *PI3K-AKT*. *4EBP1*, proteína 1 ligante *eIF-4E* (inibe a translação); *CDK*, cinase ciclino-dependente; *E2F*, factor de transcrição que controla a transcrição das ciclinas; *GDP*, guanosina-5' difosfato; *GRB2*, receptor do factor de crescimento da proteína de ligação 2, uma proteína adaptadora que contém um domínio do *Src* 2 homólogo (*SH2*) e dois domínios de *SH3*; *GTP*, guanosina-5'-trifosfato; *MEK*, cinase *MAPK*; *mTOR*, alvo mamífero da rapamicina (aka sirolimus); *PDK1*, cinase 1 dependente fosfatidilinositol; *PI3K*, cinase 3-fosfatidilinositol; *PIP2*, fosfatidilinositol 4,5-bifosfato; *PIP3*, fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfato; *PTEN*, homólogo da fosfatase e da tensina; *Rb*, proteína do retinoblastoma; *S6K1*, *S6* cinase 1; *SOS*, *son of sevenless*.³

O papel da sinalização *WNT* no melanoma é complexo pois a sinalização *WNT* é estreitamente regulada. No melanoma, mutações que estabilizam a β -catenina e aumentam a β -catenina intracelular foram descritas.⁴⁵ Contudo mutações da β -catenina e *APC* são eventos raros no melanoma. O papel controverso da sinalização da β -catenina no melanoma é realçado pela observação que a silenciagem genética da β -catenina nas células do melanoma abranda o seu crescimento mas promove a formação de metástases pulmonares em ratos.⁴⁶ Em resumo, a sinalização *WNT* pode promover o crescimento tumoral ao activar a proliferação e a migração celular, mas também pode inibir o crescimento tumoral ao induzir a diferenciação celular e actuar como um supressor tumoral.

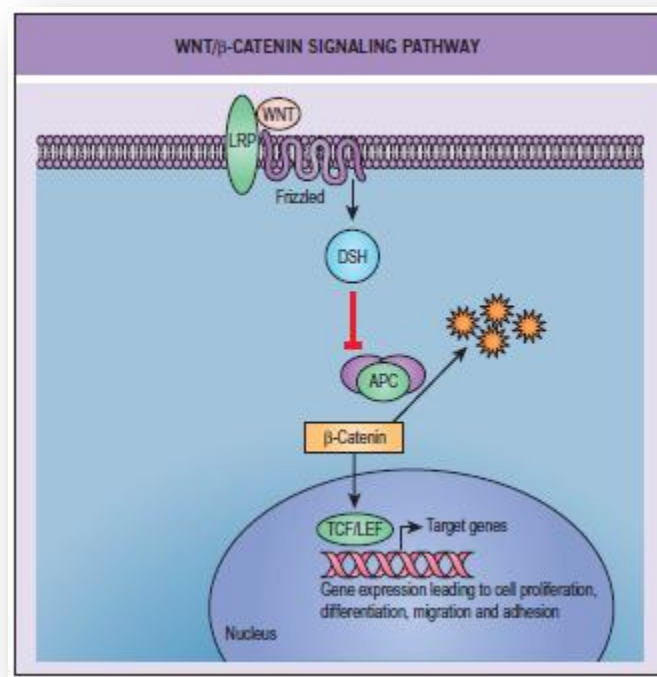


Fig.13.Via sinalizante *WNT/β-catenina*. Quando o *WNT* se liga ao complexo receptor *Frizzled/LRP* o *DSH* (proteína citosólica dishevelled) é activada e pode inibir o “complexo de destruição”. Este último complexo contém a proteína supressora tumoral *APC* (*adenomatous polyposis coli*) e pode fosforilar a β -catenina. A β -catenina fosforilada torna-se ubiquitinada e então é alvo do proteossoma para destruição. Portanto, quando o *DSH* é activado por ligação ao *WNT*, a β -catenina não é fosforilada e acumula-se sendo translocada para o núcleo. Aí, induz a transcrição de genes alvo via factor de células T/ *lymphoid enhancer factor* (*TCF/LEF*). *LRP* : proteína receptora relacionada com lipoproteína de baixa densidade..³

Sinalização MC1R-MITF

O receptor 1 de melanocortina (*MC1R*) é um receptor acoplado à proteína G que é ativado por melanocortinas (*ACTH*, α -*MSH*, entre outros). O *MC1R* é um dos receptores chave envolvido na regulação da cor da pele e do cabelo. Quando vinculado aos seus ligandos, o *MC1R* activa a adenilato-ciclase e o cAMP é formado como segundo mensageiro. O cAMP activa a proteína cinase A (*PKA*) e o *PKA* activa a proteína ligante do cAMP “response element” (*CREB*); este último é um factor de transcrição que potencia a expressão do factor de transcrição associado à microftalmia (*MITF*). O *MITF* é também um factor de transcrição e regula a expressão de um número específico de genes de uma linhagem de melanócitos que codifica enzimas da via biossintética de melanina (ex. tirosinase, proteínas relacionadas com a tirosinase) assim como outros genes tais como o *CDK2*, *CDKN2* e *BCL2*. A sinalização do *MITF* está também intimamente ligada e regulada pelo *MAPK* e pela sinalização *WNT*.³

As variantes *MC1R* foram associadas com o fenótipo cabelo ruivo/pele clara e independentemente do fenótipo, descobriu-se ser factor de risco para o desenvolvimento de melanoma cutâneo. A somar a isto, foi demonstrado que o *MITF* é um oncogene amplificado no melanoma.⁴⁷ Contudo o *MITF* pode também actuar como factor de transcrição anti-proliferativo ao induzir paragem no ciclo celular. Curiosamente, o oncogene mutante *BRAF* pode regular a expressão do *MITF* para assegurar que os seus níveis de proteínas são compatíveis com a proliferação e sobrevivência das células de melanoma.

Discussão/Conclusão

Os resultados alcançados são bastante interessantes. Ficou patente a componente genética que subjaz à carcinogénese, sendo mutações e/ou quebra de imunidade os dois principais pilares da mesma. Todos os três cancros abordados (carcinoma espinhocelular, carcinoma basocelular e melanoma) possuem na sua génese mutações.

O gene mais vezes mutado no cancro humano é o *p53*. A mutação deste gene está na origem de cancro do ovário, esófago, pulmão, colorrectal, entre outros.

No carcinoma basocelular e espinhocelular existem mutações do *p53* e disrupção da via Hedgehog-Patched.

No caso do melanoma os genes mais frequentemente mutados são o BRAF e NRAS.

O denominador comum destes três tipos de cancro de pele é a exposição a radiação solar UV que se trata de um dos factores de risco destas neoplasias. Talvez este seja dos pontos mais importantes a focar neste trabalho, visto que as radiações UV induzem mutações causadoras de cancro e é um factor de risco que pode ser minimizado. O facto de estar provado que as populações que habitam em latitudes equatoriais têm maior risco de virem a desenvolver cancro de pele reforça a ideia de que é necessário consciencializar as populações para os perigos de uma exposição solar prolongada e descuidada.

O cancro de pele vê a sua incidência aumentar ano após ano tendo surgido cerca de 3,5 milhões de casos de cancro de pele não-melanoma em 2006, com 2,6 milhões de pessoas tratadas nesse mesmo ano. Foi estimado que em 2013 houvessem cerca de 76,690 pessoas com diagnóstico de melanoma. Estima-se que ocorram 12,650 mortes em 2013 (9,480 decorrentes de melanoma e 3,179 de cancros de pele não-epiteliais) nos EUA.⁹³

O melanoma é raro em Afro-Americanos; o risco durante a vida de desenvolver melanoma é 23 vezes superior entre Caucasianos do que entre Afro-Americanos.

A incidência do melanoma tem aumentado nos últimos 30 anos. De 2005 a 2009, as taxas de incidência entre Caucasianos aumentaram cerca de 2,8% ao ano.⁹³

O conhecimento aprofundado das mutações que estão associadas ao cancro de pele permite direccionar as investigações para o tratamento das mesmas. Talvez o futuro do cancro de pele, tal como outros tipos de cancro, passe pela terapia génica. Actualmente o tratamento passa pela remoção e exame microscópico de todas as lesões cutâneas suspeitas. Carcinomas basocelulares e espinhocelulares em estadios precoces podem ser removidos por um dos diversos métodos: excisão cirúrgica, electrodissecção e curetagem ou criocirurgia. A radioterapia e alguns medicamentos tópicos podem ser utilizados nalguns casos. Para o melanoma maligno, o crescimento primário e tecido circundante normal são removidos e por vezes o gânglio sentinela é removido para determinar o estadio. Caso o gânglio sentinela tenha cancro pode ser necessário recorrer a remoção ganglionar extensa. Os melanomas com invasão profunda ou que já afectem gânglios linfáticos podem ser tratados com cirurgia, imunoterapia, e/ou quimioterapia, e/ou radioterapia. Em casos avançados de melanoma o tratamento consiste em cirurgia paliativa, imunoterapia, e/ou quimioterapia e por vezes radioterapia. Recentemente foram aprovadas pela FDA para tratamento de melanoma avançado o vemurafenib e ipilimumab.⁹³ O vemurafenib é indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com melanoma irresssecável ou metastático, positivo para a mutação BRAF V600, sendo a terapêutica iniciada após confirmação de que o tumor é positivo para essa mutação através de um teste validado.¹⁰⁹ O ipilimumab é um anticorpo bloqueador do antigénio 4 dos linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) e está indicado no tratamento do melanoma irresssecável ou metastático.¹¹⁰

É importante apostar na prevenção, informando as populações dos riscos da exposição solar excessiva e desprotegida. A exposição solar é benéfica para a saúde, pois é fundamental para a síntese de vitamina D, mas moderadamente.

É possível reduzir as taxas de incidência e também reduzir os custos associados ao tratamento destes cancros se se investir na prevenção.

Referências Bibliográficas

1. Skin Cancer Foundation. Skin Cancer Facts. Disponível em www.skincancer.org.
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2013. www.cancer.org/acs/groups. Accessed January 31, 2013.
3. Third Edition Dermatology. Jean N. Bolognia, Joseph L. Jorizzo and Julie V. Schaffer. Elsevier Saunders 2012. Chapter 107-109.
4. The role of TP53 and MDM2 polymorphisms in TP53 mutagenesis and risk of non-melanoma skin cancer. Lindsay M. Almquist, Margaret R. Karagas, Brock C. Christensen, Marleen M. Welsh, Ann E. Perry, Craig A. Storm et al. *Carcinogenesis* vol.32 no.3 pp.327–330, 2011 doi:10.1093/carcin/bgq256 Advance Access publication December 1, 2010.
5. TP53 Mutations in Human Cancers: Origins, Consequences, and Clinical Use. Olivier M, Hollstein M, Hainaut P. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; 2:a001008.
6. Li-Fraumeni syndrome - a molecular and clinical review. JM Varley, DGR Evans, JM Birch. *British Journal of Cancer* (1997) 76(1), 1-14 1997 Cancer Research Campaign.
7. Fan H, Oro AE, Scott MP, Khavari PA. Induction of basal cell carcinoma features in transgenic human skin expressing Sonic Hedgehog. *Nat Med*. 1997; 3: 788–92.
8. Youssef KK, Van Keymeulen A, Lapouge G, et al. Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma. *Nat Cell Biol*. 2010; 12:299–305.
9. Non-melanoma skin cancers. Ashraf Hashim Ahmed, H. Peter Soyer, Nicholas Saunders, Petra Boukamp, Michael S. Roberts. *Drug discovery today: disease mechanisms*. Vol.5 No 1, 2008.
10. Van Scott EJV, Reinertson RP. The modulating influence of stromal environment on epithelial cells studied in human autotransplants. *J Invest Dermatol*. 1961;36:109– 17.

11. Pontén F, Berg C, Ahmadian A, et al. Molecular pathology in basal cell cancer with p53 as a genetic marker. *Oncogene*. 1997; 15:1059–67.
12. Teh MT, Blaydon D, Chaplin T, et al. Genomewide single nucleotide polymorphism microarray mapping in basal cell carcinomas unveils uniparental disomy as a key somatic event. *Cancer Res*. 2005; 65:8597–603.
13. Brash DE, Rudolph JA, Simon JA, et al. A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88: 10124–8.
14. Stacey SN, Sulem P, Masson G, et al. New common variants affecting susceptibility to basal cell carcinoma. *Nat Genet*. 2009; 41:909–14.
15. Brantsch KD, Meisner C, Schönfisch B, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2008; 9:713–20.
16. Kramata P, Lu YP, Lou YR, et al. Patches of mutant p53-immunoreactive epidermal cells induced by chronic UVB irradiation harbor the same p53 mutations as squamous cell carcinomas in the skin of hairless SKH-1 mice. *Cancer Res*. 2005;65: 3577–85.
17. Pelisson I, Soler C, Chardonnet Y, et al. A possible role for human papillomaviruses and c-myc, c-Ha-ras, and p53 gene alterations in malignant cutaneous lesions from renal transplant recipients. *Cancer Detect Prev*. 1996; 20:20–30.
18. Purdie KJ, Harwood CA, Gulati A, et al. Single nucleotide polymorphism array analysis defines a specific genetic fingerprint for well-differentiated cutaneous SCCs. *J Invest Dermatol*. 2009; 129:1562–8.
19. Wang NJ, Sanborn Z, Arnett KL, et al. Loss-of-function mutations in Notch receptors in cutaneous and lung squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 108:17761–6.
20. Cowin PA, Anglesio M, Etemadmoghadam D, et al. Profiling the cancer genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2010; 11:133–59.

21. Hemminki K, Zhang H, Czene K. Time trends and familial risks in squamous cell carcinoma of the skin. *Arch Dermatol.* 2003; 139:885–9.
22. Karagas MR, Stannard VA, Mott LA, et al. Use of tanning devices and risk of basal cell and squamous cell skin cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94:224–6.
23. Boyd AS, Shyr Y, King LE Jr. Basal cell carcinoma in young women: an evaluation of the association of tanning bed use and smoking. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46:706–9.
24. Stern RS, Liebman EJ, Vakeva L. Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of nonmelanoma skin cancer. PUVA Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90: 1278–84.
25. Shore RE, Moseson M, Xue X, et al. Skin cancer after X-ray treatment for scalp ringworm. *Radiat Res.* 2002; 157:410–8.
26. Ott C, Huber S. [The clinical significance of cosmic radiation in aviation]. *Praxis (Bern 1994).* 2006; 95:99–106.
27. Yuspa SH. Cutaneous chemical carcinogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 1986; 15:1031–44.
28. Nindl I, Gottschling M, Stockfleth E. Human papillomaviruses and non-melanoma skin cancer: basic virology and clinical manifestations. *Dis Markers.* 2007; 23:247–59.
29. Trimble CL, Frazer IH. Development of therapeutic HPV vaccines. *Lancet Oncol.* 2009; 10:975–80.
30. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47:1–17.
31. Comeau S, Jensen L, Cockfield SM, et al. Non-melanoma skin cancer incidence and risk factors after kidney transplantation: a Canadian experience. *Transplantation.* 2008; 86:535–41.

32. Karagas MR, Cushing GL Jr, Greenberg ER, et al. Non-melanoma skin cancers and glucocorticoid therapy. *Br J Cancer*. 2001; 85:683–6.
33. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97:425–32.
34. Sturm RA. Skin colour and skin cancer – MC1R, the genetic link. *Melanoma Res*. 2002;12:405–16.
35. Evidence of ultraviolet type mutations in xeroderma pigmentosum melanomas. Wang Y, DiGiovanna J, Stern JB, Hornyak TJ, Raffeld M, Khan SG et al. *PNAS*. April 14, 2009. Vol. 106 no. 15, 6279-6284.
36. Post-ART Epidermodysplasia Verruciformis in a Patient with AIDS. Silva LCFS, Miranda AE, Ferreira LCL, Silva RM, Mira MT, Talhari C et al. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care* 9 (1) 10-14, 2010.
37. Kimonis VE, Goldstein AM, Pastakia B, et al. Clinical manifestations in 105 persons with nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Am J Med Genet*. 1997; 69:299–308.
38. Hereditary Palmoplantar Keratosis. Tamihiro Kawakami. *Current Genetics in Dermatology*. Chapter 4. 2013 Kawakami, licensee InTech.
39. Cutaneous melanoma. Thompson J, Scolyer RA, Kefford RF. *Lancet* 2005; 365: 687 701. www.thelancet.com Vol 365 February 19, 2005.
40. Gray-Schopfer V, Wellbrock C, Marais R. Melanoma biology and new targeted therapy. *Nature*. 2007; 445:851–7.
41. Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, et al. Determinants of *BRAF* mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst*. 2003; 95:1878–90.
42. Meyle KD, Guldberg P. Genetic risk factors for melanoma. *Hum Genet*. 2009; 126:499–510.

43. Guldberg P, Thor SP, Birck A, et al. Disruption of the MMAC1/PTEN gene by deletion or mutation is a frequent event in malignant melanoma. *Cancer Res.* 1997; 57:3660–3.
44. Curtin JA, Stark MS, Pinkel D, et al. PI3-kinase subunits are infrequent somatic targets in melanoma. *J Invest Dermatol.* 2006; 126:1660–3.
45. Rubinfeld B, Robbins P, El-Gamil M, et al. Stabilization of beta-catenin by genetic defects in melanoma cell lines. *Science.* 1997; 275:1790–2.
46. Takahashi Y, Nishikawa M, Suehara T, et al. Gene silencing of beta-catenin in melanoma cells retards their growth but promotes the formation of pulmonary metastasis in mice. *Int J Cancer.* 2008; 123:2315–20.
47. Garraway LA, Widlund HR, Rubin MA, et al. Integrative genomic analyses identify mitf as a lineage survival oncogene amplified in malignant melanoma. *Nature.* 2005; 436:117–22.
48. Leachman SA, Carucci J, Kohlmann W, et al. Selection criteria for genetic assessment of patients with familial melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 61:677. E1–14.
49. Genetic Interaction between NRAS and BRAF Mutations and PTEN/MMAC1 Inactivation in Melanoma. Tsao H, Goel V, Wu H, Yang G, Frank GH. *The Journal of Investigative Dermatology.* Págs. 337-341. 122: 2 FEBRUARY 2004.
50. *BRAF* and *RAS* Mutations in Human Lung Cancer and Melanoma. Brose MS, Volpe P, Feldman M, Kumar M, Rishi I, Gerrero R et al. *CANCER RESEARCH* 62, 6997 – 7000, December 1, 2002.
51. Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma. Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA et al. *n engl j med* 363;9. nejm.org august 26, 2010, 809-819.
52. Swerdlow AJ, English J, Mackie RM, et al. Benign melanocytic naevi as a risk factor for malignant melanoma. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986; 292:1555–9.

53. Solar UV radiation reduces barrier function of human skin. Biniek K, Levi K, Dauskardt RH. PNAS, October 16, 2012. Vol. 109, no.42 17111-17116.
54. How Sunlight Causes Melanoma. Garibyan L, Fisher DE. Curr Oncol Rep (2010) 12:319–326 DOI 10.1007/s11912-010-0119-y.
55. Systemic cancer and the FAMMM syndrome. Bergman W, Watson P, Jong J, Lynch HT, Fusaro RM. Br. J. Cancer (1990), 61, 932-936.
56. TUMOUR SPECTRUM IN THE FAMMM SYNDROME. Lynch HT, Fusaro RM, Pesteri J, Erhuiss JA, Wentti LN, Rumeck P et al. Br. J. Cancer (1981) 44, 553-560.
57. Cancer, I.A.f.R.o. *Globocan 20022002* [cited 2008 12 September]; Available from: <http://www-dep.iarc.fr/>.
58. Parker J.F. et al. *Pancreatic carcinoma surveillance in patients with familial melanoma*. Arch Dermatol. 2003; 139(8):1019–25. PubMed.
59. Goldstein A.M. et al. *High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL*. Cancer Res. 2006; 66(20):9818–28. [PubMed].
60. Bartsch D.K. et al. *CDKN2A germline mutations in familial pancreatic cancer*. Ann Surg. 2002; 236(6):730–7. PubMed.
61. Czajkowski R. et al. *FAMMM syndrome: pathogenesis and management*. Dermatol Surg. 2004; 30(2 Pt 2):291–6. [PubMed]
62. Masback A. et al. *Clinical and histopathological features of malignant melanoma in germline CDKN2A mutation families*. Melanoma Res. 2002; 12(6):549–57. PubMed.
63. Lynch H.T. et al. *Phenotypic variation in eight extended CDKN2A germline mutation familial atypical multiple mole melanoma-pancreatic carcinoma-prone families: the familial atypical mole melanoma-pancreatic carcinoma syndrome*. Cancer. 2002; 94(1):84–96. PubMed.

64. Kelly J.W. et al. A high incidence of melanoma found in patients with multiple dysplastic naevi by photographic surveillance. *Med J Aust.* 1997;167(4):191–4. PubMed.
65. Management and follow-up of a patient with Familial Atypical Multiple Mole Melanoma (FAMMM) Syndrome. Onesti MG, Fallico N, Ciotti M, Pacitti F, Clerico R. *G Chir Vol.* 33 n. 4 - pp. 132-135 April 2011.
66. Human RHOH deficiency causes T cell defects and susceptibility to EV-HPV infections. Crequer A, Troeger A, Patin E, Ma CS, Picard A, Pedergnana V et al. *J Clin Invest.* 2012;122(9):3239–3247. doi:10.1172/JCI62949.
67. Land H, Parada LF, Weinberg R. Cellular oncogenes and multistep carcinogenesis. *Science.* 1983;222: 771–8.
68. Lane DP. p53, guardian of the genome. *Nature.* 1992;358:15–16.
69. Jonason AS, Restifo RJ, Spinelli HM, et al. Frequent clones of p53-mutated keratinocytes in normal human skin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93: 14025–9.
70. Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer.* 2008;8:743–54.
71. Hahn H, Wiking C, Zaphiropoulos PG, et al. Mutations of the human homolog of *Drosophila* patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell.* 1996;85:841–51.
72. Blanpain C, Fuchs E. Epidermal homeostasis: a balancing act of stem cells in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009;10:207–17.
73. Armstrong BK, Krickler A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B.* 2001;63:8–18.
74. Hutchin ME, Kariapper MS, Grachtchouk M, et al. Sustained Hedgehog signaling is required for basal cell carcinoma proliferation and survival: conditional skin tumorigenesis recapitulates the hair growth cycle. *Genes Dev.* 2005;19:214–23.

75. Stacey SN, Sulem P, Masson G, et al. New common variants affecting susceptibility to basal cell carcinoma. *Nat Genet.* 2009;41:909–14.
76. Brown VL, Harwood CA, Crook T, et al. p16INK4a and p14ARF tumor suppressor genes are commonly inactivated in cutaneous squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol.* 2004;122:1284–92.
77. Staples MP, Elwood M, Burton RC, et al. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust.* 2006;184:6–10.
78. Rigel DS, Friedman RJ, Kopf AW. Lifetime risk for development of skin cancer in the U.S. population: current estimate is now 1 in 5. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 35:1012–3.
79. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Karvonen J. Basal cell skin carcinoma and other nonmelanoma skin cancers in Finland from 1956 through 1995. *Arch Dermatol.* 1999;135:781–6.
80. Weinstock MA. Death from skin cancer among the elderly: epidemiological patterns. *Arch Dermatol.* 1997;133:1207–9.
81. Stern RS. The mysteries of geographic variability in nonmelanoma skin cancer incidence. *Arch Dermatol.* 1999;135:843–4.
82. Halder RM, Bridgeman-Shah S. Skin cancer in African Americans. *Cancer.* 1995;75:667–73.
83. Harris RB, Griffith K, Moon TE. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancers in southeastern Arizona, 1985–1996. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:528–36.
84. Almahroos M, Kurban AK. Ultraviolet carcinogenesis in nonmelanoma skin cancer. Part I: incidence rates in relation to geographic locations and in migrant populations. *Skinmed.* 2004;3:29–35.

85. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, et al. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-case-control study. *Br J Cancer*. 2006;94:743–51.
86. Kricger A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. Pigmentary and cutaneous risk factors for nonmelanocytic skin cancer – a case-control study. *Int J Cancer*. 1991;48:650–62.
87. Dallas R, English DR, Armstrong BK, et al. Demographic characteristics, pigmentary and cutaneous risk factors for squamous cell carcinoma of the skin: a case-control study. *Int J Cancer*. 1998;76:628–34.
88. Lichter MD, Karagas MR, Mott LA, et al. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. The New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Arch Dermatol*. 2000;136:1007–11.
89. Lei U, Masmans TN, Frenzt G. Occupational nonmelanoma skin cancer. *Acta Derm Venereol*. 2001;81:415–17.
90. Stante M, Salvini C, De Giorgi V, Carli P. Multiple synchronous pigmented basal cell carcinomas following radiotherapy for Hodgkin’s disease. *Int J Dermatol*. 2002;41:208–11.
91. Simeonova PP, Luster MI. Mechanisms of arsenic carcinogenicity: genetic or epigenetic mechanisms? *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2000;19:281–6.
92. Wong SS, Tan KC, Goh CL. Cutaneous manifestations of chronic arsenicism: review of seventeen cases. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:179–85.
93. Cancer Facts & Figures 2013. Atlanta: American Cancer Society.
94. Registo Oncológico Nacional. Disponível em www.roreno.com.pt.
95. Instituto Português de Oncologia. Disponível em www.ipoport.pt.

96. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. Jean Hilaire Saurat. Elsevier-Masson 2009. Guillaume J.C. Précancéroses épithéliales, maladie de Bowen. Tumors de la peau. Pág. 630-637.
97. Veness MJ, Morgan GJ, Palme CE, Gebiski V. Surgery and adjuvant radiotherapy in patients with cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to lymph nodes: combined treatment should be considered best practice. *Laryngoscope*. May 2005;115(5):870-5.
98. Clayman GL, Lee JJ, Holsinger FC, Zhou X, Duvic M, El-Naggar AK, et al. Mortality risk from squamous cell skin cancer. *J Clin Oncol*. Feb 1 2005;23(4):759-65.
99. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol*. Jun 1992;26(6):976-90.
100. Cook BE Jr, Bartley GB. Epidemiologic characteristics and clinical course of patients with malignant eyelid tumors in an incidence cohort in Olmsted County, Minnesota. *Ophthalmology*. Apr 1999;106(4):746-50.
101. Dailey JR, Kennedy RH, Flaharty PM, Eagle RC Jr, Flanagan JC. Squamous cell carcinoma of the eyelid. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. Sep 1994;10(3):153-9.
102. Thosani MK, Schneck G, Jones EC. Periocular squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg*. May 2008;34(5):585-99.
103. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens--part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol*. May 2009;10(5):453-4.
104. Salmena L, Carracedo A, Pandolfi PP. Tenets of PTEN tumor suppression. *Cell*. 2008;133:403-14.

105. Review Ultraviolet radiation and skin cancer Deevya L. Narayanan¹, MPH, CPH, Rao N. Saladi¹, MD, and Joshua L. Fox², MD, FAAD *International Journal of Dermatology* 2010, 49, 978–986.
106. *Cancer Syndromes*. Riegert-Johnson DL, Boardman LA, Hefferon T, et al., editors. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2009.
107. Lien HC, Tsai TF, Lee YY, Hsiao CH. Merkel cell carcinoma and chronic arsenicism. *J Am Acad Dermatol*. Oct 1999;41(4):641-3.
108. IARC TP53 Database (R13, November 2008)(Petitjean et al. 2007b).
109. European commission, public health. Disponível em http://ec.europa.eu/health/index_en.html
110. Disponível em http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/125377s0000lbl.pdf