

UVB: suscetibilidade no melanoma maligno *

UVB: susceptibility in malignant melanoma

Nilton Nasser ¹

Resumo: FUNDAMENTOS: Está bem definido que a radiação ultravioleta provoca depleção imunológica na pele, permitindo o desenvolvimento de tumores cutâneos malignos. A maioria dos pacientes de cânceres da pele não melanomas são considerados UVB-suscetíveis.

OBJETIVOS: Estudar a UVB-suscetibilidade nos pacientes com melanoma maligno e se este é um fator de risco para o desenvolvimento desse câncer.

MÉTODOS: Foram selecionados 88 voluntários divididos em dois grupos: grupo-controle saudável (n=61) e grupo de portadores de melanoma (n=27), todos identificados de acordo com os critérios: tipo histológico, nível de invasão, fotótipos de pele, sexo e idade. A suscetibilidade à radiação ultravioleta B (UVB) foi medida pela reação de hipersensibilidade ao contato com o difenciprone nos voluntários sensibilizados em áreas previamente irradiadas.

RESULTADOS: A suscetibilidade à radiação UVB foi de 81,5% nos pacientes com melanoma maligno e de 31,2% no grupo-controle. O risco de um indivíduo desenvolver o melanoma maligno foi 9,7 vezes maior do que nos indivíduos UVB-resistentes.

CONCLUSÕES: A UVB-suscetibilidade pode ser considerada um fator de risco importante para o desenvolvimento do melanoma maligno.

Palavras-chave: Fotobiologia; Melanoma; Raios ultravioleta

Abstract: BACKGROUND: It is well established that UV radiation provokes an immunological depletion in the skin, enabling the development of malignant cutaneous tumors. Most nonmelanoma skin cancer patients are considered to be UVB-susceptible.

OBJECTIVE: To study the behavior of UVB- susceptibility in malignant melanoma (MM) patients and whether this is a risk factor to the development of MM.

METHODS: Eighty-eight volunteers were selected and divided into two groups: healthy control group (n = 61) and MM group (n = 27), which were identified according to the following clinical criteria: histopathological type, level of invasion, skin phototype, sex and age. Susceptibility to ultraviolet B (UVB) radiation was measured by the onset of a contact hypersensitivity reaction to diphenylcyclopropenone among individuals sensitized in previously irradiated areas.

RESULTS: Susceptibility to UVB radiation was 81.5 in the MM group and 31.2% in the control group. The risk of an UVB-susceptible individual to develop MM was 9.7 times higher than when UVB resistant.

CONCLUSION: UVB susceptibility should be considered an important risk factor to the development of this type of cancer.

Keywords: Melanoma; Photobiology; Ultraviolet rays

Recebido em 01.09.2009.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 22.10.2010.

* Trabalho realizado na Universidade Regional de Blumenau – Blumenau (SC), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*

Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding: None*

¹ Doutor em dermatologia. Professor titular – Universidade Regional de Blumenau – Blumenau (SC), Brasil.

©2010 by Anais Brasileiros de Dermatologia

INTRODUÇÃO

O melanoma maligno é a mais frequente causa de morte entre as doenças que atingem a pele. A Sociedade Americana de Câncer estima que haja 68.720 casos novos de melanoma nos Estados Unidos da América em 2009.¹

A incidência do melanoma maligno e a mortalidade por ele provocada têm aumentado dramaticamente nos últimos 25 anos, particularmente, na população caucasiana. A sua mais alta incidência tem sido registrada in Queensland (Austrália), com 56 novos casos por 100.000 habitantes por ano nos homens e 43 nas mulheres. As taxas de mortalidade mostram uma estabilização nos Estados Unidos, na Austrália e em países da Europa.^{1,2,3,4,5}

Estudos epidemiológicos sobre o melanoma maligno, nas últimas décadas, têm demonstrado como principais fatores de risco os ligados ao meio ambiente (exposição solar e zona geográfica) e os relacionados ao indivíduo (cor da pele, dos olhos, dos cabelos)^{4,5,6,7}; entre estes, o comportamento fotoimunológico e, mais recentemente, os testes genéticos.^{8,9}

No que tange ao comportamento fotoimunológico, sabe-se que a capacidade de a radiação ultravioleta B (UVB) alterar o sistema imunitário cutâneo tem sido amplamente documentada, além de ser um importante fator de risco para o desenvolvimento do câncer da pele induzido pela luz solar.^{4-5,6} Fortes evidências epidemiológicas e moleculares relacionam a exposição solar ao desenvolvimento do melanoma maligno, sendo esse o fator de risco mais importante nesse tipo de câncer da pele.^{7,10,11,12}

Schwarz et al. mostraram a importância das células T reguladoras na inibição da indução e na supressão da fase efetora da hipersensibilidade de contato na pele irradiada pelo ultravioleta.¹³ A resposta imunológica cutânea aos haptenos, denominada hipersensibilidade de contato, é um modelo-padrão que tem sido desenvolvido em ratos e humanos para estudar os efeitos da radiação UVB na imunidade local e sistêmica.¹⁴ A aplicação dos haptenos num local previamente irradiado na pele pode deprimir a resposta imunitária entre os indivíduos denominados UVB-suscetíveis e induz uma reação de hipersensibilidade de contato nos indivíduos UVB-resistentes.¹⁵

A maioria dos carcinomas da pele não melanomas é considerada UVB-suscetível.¹⁵ O estudo de tal suscetibilidade em pacientes com melanoma maligno é muito importante para determinar esse fator como de grande risco para o desenvolvimento desse câncer. Consequentemente, o objetivo deste estudo será determinar a UVB-suscetibilidade nos pacientes portadores de melanoma maligno e a magnitude desse fator de risco para os indivíduos UVB-suscetíveis desenvolverem o melanoma.

MATERIAL E MÉTODOS

Participantes

Critérios de inclusão: indivíduos de ambos os sexos, com idade mínima de 18 anos, previamente esclarecidos sobre a natureza dos procedimentos, com aprovação formal, sem história de fotossensibilidade, imunossupressão, sem uso de corticosteroides ou de outras drogas.

Critérios de exclusão: gravidez ou lactância, história prévia de alergia, doenças imunossupressoras, parentes de portadores de melanoma maligno no grupo-controle, uso de corticosteroides e/ou outras drogas imunossupressoras, história de fotossensibilidade.

Todos os participantes foram acompanhados segundo protocolo específico e assinaram o termo de consentimento informado.

O estudo, os protocolos e os termos de consentimento foram aprovados pelo Comitê de Ética da Universidade Regional de Blumenau por meio do processo Nº 008/04.

Este é um estudo de caso controle com grupos saudáveis e portadores de melanoma, de ambos os sexos, com idades entre 18 e 78 anos.

Foram incluídos no estudo 88 voluntários assim divididos: grupo-controle com 61 indivíduos saudáveis e grupo com 27 pacientes com melanoma maligno.

O grupo com melanoma foi identificado de acordo com: sexo, idade, fotótipos I, II e III de peles, segundo classificação de Fitzpatrick,¹⁶ tipo histológico, grau de invasão segundo nível de Clark e espessura de Breslow.

O grupo-controle foi identificado de acordo com: idade, sexo e fotótipos da pele (todos apresentaram fotótipos I, II e III).

Os testes foram realizados entre 2004 e 2008 e os grupos foram uniformizados de acordo com o sexo e a idade mínima, devido às reações do teste. A equalização da idade não foi considerada, pelo fato de a UVB-suscetibilidade se dever a um fator genético presente do nascimento até a morte do indivíduo, não tendo influência desse fator.^{15,17}

Determinação da dose eritematosa mínima (DEM)

Uma vez caracterizado o fotótipo, realizou-se a exposição à radiação ultravioleta (RUV) para determinação da dose eritematosa mínima (DEM).

A DEM é definida como o tempo necessário para que haja formação de um eritema discreto, com bordas bem definidas e sem formação de bolhas, após exposição única à RUV, sendo expressa como energia por unidade de superfície (KJ/m²).

A área escolhida foi a parte média ou baixa não bronzeada do dorso, ou seja, uma área de pele não

exposta ao sol. Utilizou-se como fonte emissora de RUV o Psora-Comb Dermalight 80 (Dr K. Hönle Gmb, Munich, Germany), que emite uma radiação ultravioleta com espectro contínuo e pico de 313nm, colocado a 2,5cm de distância.

A área de teste foi revestida por uma película foto-opaca, com quatro aberturas de 2cm², através das quais se realizou a irradiação durante 15, 30, 45 e 60 segundos, correspondendo a doses de 0,375; 0,75; 1,125 e 1,5 KJ/m² de UVB a uma distância de 2,5cm. Os quadrados eram fechados de forma progressiva nos tempos correspondentes. Os pacientes foram orientados para evitar a exposição solar durante o período de observação. A leitura da DEM foi realizada 24 horas após a irradiação.

Suscetibilidade à Radiação Ultravioleta B

Todos os voluntários foram irradiados com o equivalente a quatro DEM em uma área não exposta ao sol de 4cm². Essa dose é considerada suficiente para causar depleção das células apresentadoras de antígenos da pele e perto de causar uma queimadura tipo solar.

Imediatamente após a irradiação, aplicou-se 0,1ml de difenciprone diluído em acetona a 2% contido em câmaras *Finn Chambers* e fixou-se na pele irradiada um adesivo hipoalergênico, que foi removido após 48 horas. O difenciprone é um hapteno considerado potente sensibilizador de contato.

Após 21 a 28 dias dessa sensibilização, realizou-se um teste de contato de hipersensibilidade com câmara contendo difenciprone diluído a 0,025% colocada em área não irradiada do dorso ou do braço.

Realizou-se a leitura 48 horas após a aplicação, sempre pelo mesmo observador, que aguardou, pelo menos, 30 minutos após a retirada do adesivo, obedecendo aos seguintes critérios: (-) reação negativa; (+) reação fraca = eritema discreto, pouca infiltração, sem vesiculação; (++) reação forte = eritema moderado, pápulas ocasionais, poucas vesículas; (+++) reação muito forte = forte edema e muitas vesículas; (++++) reação extrema = formação de bolhas e ulceração.

Interpretação da leitura do teste com DPCB a 0,025%

- Negativa = não reatores: considerados UVB-suscetíveis (UVB-S);
- Positiva = reatores: UVB-resistentes (UVB-R).

Análises estatísticas

Calculou-se o risco relativo – OR (*odds ratio*): 9,73, com intervalos de confiança de 95% – entre 2,89 e 34,8 ($p = 0,0000127$) –, para associação entre UVB-suscetibilidade nos dois grupos. Determinou-se a significância pelo teste de qui-quadrado e utilizou-se o teste de Mantel-Haenzel para determinar o OR.

RESULTADOS

Oitenta e oito indivíduos completaram o protocolo do estudo, sendo 27 portadores de melanoma maligno cutâneo (12 do sexo masculino e 15 do sexo feminino) e 61 indivíduos considerados controles (30 do sexo masculino e 31 do sexo feminino). A tabela 1 mostra o resultado principal deste estudo, ou seja, a UVB-suscetibilidade encontrada nos pacientes com melanoma maligno e no grupo-controle. Esses cálculos mostram que o risco de um indivíduo UVB-suscetível desenvolver o melanoma maligno no decorrer da sua vida é de 9,7 vezes maior do que nos indivíduos UVB-resistentes.

Os pacientes portadores de melanoma maligno foram considerados UVB-suscetíveis em 81,5% dos casos e UVB-resistentes em 18,5%. Nos indivíduos do grupo-controle encontraram-se 32,2% de UVB-suscetíveis e 68,8% de UVB-resistentes.

A tabela 2 mostra os tipos histológicos de melanomas malignos cutâneos encontrados no estudo com a UVB-suscetibilidade de seus portadores. Observou-se que o grupo com tipo histológico melanoma nodular tem 80% dos indivíduos com UVB-suscetibilidade e o grupo do tipo disseminativo superficial tem 82,3% de indivíduos com UVB-suscetibilidade, evidenciando alta suscetibilidade e proporções semelhantes de suscetibilidade entre os dois tipos histológicos.

A tabela 3 apresenta os tipos histológicos e o grau de invasão segundo espessura de Breslow.

A tabela 4 mostra os indivíduos participantes com seus fotótipos e doses de irradiação necessária

TABELA 1: UVB-suscetibilidade nos pacientes com melanoma maligno e no grupo-controle, em comparação com UVB-resistência

| | Melanoma maligno | | Grupo-controle | | Total | |
|----------------|------------------|------|----------------|------|-------|------|
| | Nº | % | Nº | % | Nº | % |
| UVB-suscetível | 22 | 81,5 | 19 | 31,2 | 41 | 46,5 |
| UVB-resistente | 5 | 18,5 | 42 | 68,8 | 47 | 53,5 |
| Total | 27 | 100 | 61 | 100 | 88 | 100 |

OR = 9,73; intervalo de confiança = 2,89-34,8; $p = 0,0000127$

TABELA 2: UVB-suscetibilidade nos pacientes de melanoma conforme o tipo histológico, em comparação com UVB-resistência

| | M. disseminativo superficial | | M. nodular | | Total |
|----------------|------------------------------|------|------------|-----|-------|
| | Nº | % | Nº | % | |
| UVB-suscetível | 14 | 82,3 | 8 | 80 | 22 |
| UVB-resistente | 3 | 17,7 | 2 | 20 | 5 |
| Total | 17 | 100 | 10 | 100 | 27 |

TABELA 3: Porcentagem do grau de invasão segundo espessura de Breslow nos tipos histológicos do grupo com melanoma maligno

| Tipo histológico | Breslow < 1MM | | Breslow > 1MM | | Total | |
|---------------------------|---------------|------|---------------|------|-------|-----|
| | Nº | % | Nº | % | Nº | % |
| Disseminativo superficial | 13 | 75,5 | 4 | 24,5 | 17 | 100 |
| Nodular | 4 | 40 | 6 | 60 | 10 | 100 |
| Total | 17 | 63 | 10 | 37 | 27 | 100 |

para atingir a dose eritematosa mínima. Observou-se que os indivíduos com fotótipo I necessitam de menor dose de radiação UVB do que os de fotótipo II para atingir a dose eritematosa mínima; neles, a dose de radiação necessária é menor do que nos que apresentam fotótipo III.

De acordo com a localização primária (Tabela 5), 45% dos melanomas foram encontrados em áreas expostas e 55%, em áreas não expostas nos pacientes UVB-suscetíveis. Os pacientes UVB-resistentes tiveram 60% das lesões primárias localizadas em áreas expostas e 40% em áreas cobertas.

DISCUSSÃO

A exposição de caucasianos não bronzeados a aguda e baixa dose de radiação UVB permite classificar indivíduos em dois grupos denominados UVB-resistentes e UVB-suscetíveis.¹⁵

Os grupos são definidos quando um sensibilizante hapteno (difenciprone) é aplicado em uma área previamente irradiada. Os indivíduos que não reagem à exposição ao hapteno após a sensibilização prévia são denominados UVB-suscetíveis, ao passo que os

indivíduos que respondem com vigorosa reação ao teste de hipersensibilidade de contato são denominados UVB-resistentes. O fenótipo da UVB-suscetibilidade/resistência em humanos é determinado geneticamente e, como se viu inicialmente, é um fenômeno epidérmico ligado à sensibilidade de contato (CHS).^{15,17}

A UVB-suscetibilidade é encontrada em 40% dos humanos e é melhor indicador do que a exposição solar para determinar o risco de desenvolver o câncer da pele.^{4,5,6,15,17}

Neste estudo, o grupo-controle com voluntários saudáveis teve incidência de 31,2% de UVB-suscetibilidade, número que contrasta com a alta frequência de 81,5% de UVB-suscetibilidade encontrada no grupo de pacientes com melanoma maligno.

O risco relativo encontrado foi de 9,73, indicando que o risco de indivíduos UVB-suscetíveis desenvolverem o melanoma maligno é 9,7 vezes maior do que nos indivíduos UVB-resistentes. Esse dado sugere fortemente que a UVB-suscetibilidade nos humanos pode ser considerada um fator de risco para o desenvolvimento do melanoma maligno.

TABELA 4: Dose eritematosa mínima (DEM) necessária medida nos grupos de indivíduos participantes: grupo-melanoma (MM) e grupo-controle, conforme seus fotótipos

| Fotótipo | MM | DEM KJ/mÇ | Controle | DEM KJ/mÇ | Total | DEM KJ/mÇ |
|----------|----|-----------|----------|-----------|-------|-----------|
| I | 4 | 0,375 | 3 | 0,375 | 7 | 0,375 |
| II | 19 | 0,414 | 40 | 0,480 | 59 | 0,464 |
| III | 4 | 0,562 | 18 | 0,729 | 22 | 0,656 |
| Total | 27 | | 61 | | 88 | |

TABELA 5: UVB-suscetibilidade nos pacientes de melanoma de acordo com localização primária em áreas expostas e não expostas ao sol

| Áreas | UVB-suscetível | | UVB-resistente | | Total | |
|--------------|----------------|----|----------------|----|-------|----|
| | Nº | % | Nº | % | Nº | % |
| Expostas | 10 | 45 | 3 | 60 | 13 | 48 |
| Não expostas | 12 | 55 | 2 | 40 | 14 | 52 |

Áreas expostas – face, cabeça, nuca, mãos, antebraços e pés

Áreas não expostas – tronco, coxas e braços

Quanto ao tipo histológico, o estudo mostrou que indivíduos portadores de melanoma nodular foram, em 80% dos casos, UVB-suscetíveis, e os portadores do melanoma disseminativo superficial atingiram 82,3 % de UVB-suscetibilidade.

A incidência do melanoma maligno cutâneo está aumentando em todo o mundo, particularmente, na população branca.^{1,2,3,4,5,6,7} Os diagnósticos histológicos precoces identificam uma grande proporção de melanomas designados de tumores finos com melhor prognóstico, indicando que a prevenção é o melhor caminho para diminuir a mortalidade.^{4,10}

Muitas características têm sido reconhecidas como fatores de risco para o desenvolvimento do melanoma maligno, tais como pele clara, cabelos claros, olhos azuis, efélides, grande número de nevos melanocíticos, incidência familiar e tendência a queimadura solar.^{4,5,7,10,12}

Diante dos resultados deste estudo, sugere-se que a determinação da UVB-suscetibilidade possa contribuir, associada a marcadores clínicos, epidemiológicos e, quando possível, a testes genéticos, para a avaliação de risco para o aparecimento do melanoma maligno cutâneo.

CONCLUSÕES

O rápido aumento da incidência do melanoma maligno na população branca em todo o mundo mostra a necessidade de prevenção e determinação de fatores de risco para o desenvolvimento desse câncer da pele.

Este estudo mostra a presença de UVB-suscetibilidade em 81,5% de indivíduos portadores de melanoma maligno e que pessoas UVB-suscetíveis têm 9,7 vezes mais probabilidade de desenvolver o melanoma do que a população em geral. Portanto, pode-se considerar que a UVB-suscetibilidade é um fator de risco importante para o desenvolvimento do melanoma maligno e a identificação dos indivíduos UVB-suscetíveis oferece mais um parâmetro para o diagnóstico precoce e a prevenção primária.

Indivíduos UVB-suscetíveis devem receber educação de fotoproteção e de reconhecimento dos sinais iniciais do melanoma (regra do ABCD), realizar o autoexame e comparecer regularmente ao exame dermatológico. □

REFERÊNCIAS

1. American Cancer Society [internet]. Cancer facts and figures 2009. [cited 2009 Mar 26]. Available from: www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2009PWSecured.pdf.
2. Giblin AV, Thomas JM. Incidence, mortality and survival in cutaneous melanoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2007;60:32-40.
3. Staples MP, Elwood M, Burton RC, Williams JL, Marks R, Giles GG. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust*. 2006;184:6-10.
4. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:364-80.
5. Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer--the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol*. 2008;624:89-103.
6. Moan J, Porojnicu AC, Dahlback A. Ultraviolet radiation and malignant melanoma. *Adv Exp Med Biol*. 2008;624:104-16.
7. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma, II: sun exposure. *Eur J Cancer*. 2005;41:45-60.
8. Schwarz T, Halliday GM. Photoimmunology. In: Lim HW, Honigsmann H, Hawk JLM, eds. *Photodermatology*. New York: Informa Healthcare USA Inc; 2007. p.55-74.
9. Gerstenblith MR, Goldstein AM, Tucker MA, Fraser MC. Genetic testing for melanoma predisposition: current challenges. *Cancer Nurs*. 2007;30:452-459.
10. Bordeaux JS, Lu KQ, Cooper KD. Melanoma: prevention and early detection. *Semin Oncol*. 2007;34:460-6.
11. Dal H, Boldemann C, Lindelöf B. Does relative melanoma distribution by body site 1960-2004 reflect changes in intermittent exposure and intentional tanning in the Swedish population? *Eur J Dermatol*. 2007;17:428-34.
12. Lea CS, Scotto JA, Buffler PA, Fine J, Barnhill RL, Berwick M. Ambient UVB and melanoma risk in the United States: a case-control analysis. *Ann Epidemiol*. 2007;17:447-53.
13. Schwarz A, Maeda A, Wild MK, Kernebeck K, Gross N, Aragane Y, et al. Ultraviolet radiation-induced regulatory T cells not only inhibit the induction but can suppress the effector phase of contact hypersensitivity. *J Immunol*. 2004;172:1036-1043.
14. Streilein JW, Taylor JR, Vincek V, Kurimoto I, Shimizu T, Tie C, Colomb C. Immune surveillance and sunlight-induced skin cancer. *Immunol Today*. 1994;15:174-9.
15. Yoshikawa T, Rae V, Bruins-Slot W, Van Den Berg JW, Taylor JR, Streilein JW. Susceptibility to effects of UVB radiation on induction of contact hypersensitivity as a risk factor for skin cancer in humans. *J Invest Dermatol*. 1990;95:530-6.
16. Fritzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988;124:869-71.
17. Yoshikawa T, Streilein JW. Genetic basis of the effects of ultraviolet light B on cutaneous immunity. Evidence that polymorphism at the *Tnfa* and *Lps* loci governs susceptibility. *Immunogenetics*. 1990;32:398-405.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Nilton Nasser

*Rua Curt Hering, 20 – 3º andar – Centro
89010-030 Blumenau – SC*

Tel.: 47 8408 0453

E-mail: ninasser.bnu@terra.com.br

Como citar este artigo/How to cite this article: Nasser N. UVB-suscetibilidade no melanoma maligno. *An Bras Dermatol*. 2010;85(6):843-8.