

Melanoma hereditário: prevalência de fatores de risco em um grupo de pacientes no Sul do Brasil*

*Hereditary melanoma: prevalence of risk factors in a group of patients in Southern Brazil**

Charles André Carvalho¹
Maurício Estrela da Cunha¹

Roberto Giugliani²
Lucio Bakos³

Patrícia Ashton-Prolla⁴

Resumo: FUNDAMENTOS - Aproximadamente 10% dos casos de melanoma são atribuíveis a mutações em genes de predisposição, sendo, portanto, hereditários.

OBJETIVOS - Este estudo avalia a prevalência de fatores de risco para melanoma hereditário em um grupo de pacientes com melanoma no sul do Brasil.

CASUÍSTICA E MÉTODOS - Foram estudados 195 pacientes com diagnóstico de melanoma admitidos consecutivamente no Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre janeiro de 1999 e junho de 2000. RESULTADOS - A idade média ao diagnóstico de melanoma foi de 48 anos em homens e 44,9 anos em mulheres. Dos 133 pacientes cuja história familiar encontrava-se registrada no prontuário, 13 (9,8%) apresentavam história familiar de melanoma. A presença de ao menos um fator de risco importante para predisposição hereditária ao melanoma foi constatada em 31 pacientes (16%; IC 95% 10,9% - 21,1%).

CONCLUSÃO - A possibilidade de influência do fator hereditário no Brasil estimula a procura ativa de fatores de risco genético em pacientes com melanoma, já que a identificação de famílias de alto risco pode ter grande impacto sobre a morbimortalidade de seus integrantes. Palavras-chave: genes supressores de tumor; melanoma; síndromes neoplásicas hereditárias.

Summary: BACKGROUND - Approximately 10% of melanoma cases are attributable to cell line mutations in predisposition genes, and are therefore hereditary.

OBJECTIVES - The present study evaluates the prevalence of hereditary melanoma risk factors in a group of patients diagnosed with the disorder in Southern Brazil.

PATIENTS AND METHODS - One-hundred and ninety-five patients diagnosed with melanoma who were consecutively admitted to the Hospital de Clínicas de Porto Alegre between January 1999 and June 2000 were studied.

RESULTS - The mean age at diagnosis of melanoma was 48 years in men and 45 years in women. From the 133 patients who had their family history registered in the hospital records, 13 (9.8%) had a family history of melanoma. The presence of at least one important risk factor for hereditary melanoma was observed in 31 patients (16%; CI 95%; 10.9-21.1%).

CONCLUSIONS - The possibility of a genetic influence in melanoma cases of this region should stimulate the active search for specific hereditary melanoma risk factors, since the identification of at-risk patients may have an impact on disease morbidity and mortality.

Key-words: genes, tumor suppressor; melanoma; neoplastic syndromes, hereditary.

Recebido em 28.04.2003. / Received in April, 28th of 2003.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 10.09.2003. / Approved by the Consultive Council and accepted for publication in September, 10th of 2003.

* Trabalho realizado nos Serviços de Genética Médica e de Dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. / Work done at the Medical Genetics and Dermatology Services of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre

¹ Acadêmicos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. / Medical students, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

² Professor Titular de Genética Médica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. / Titular Professor of Medical Genetics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

³ Professor Titular de Dermatologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. / Titular Professor of Dermatology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

⁴ Professora do Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. / Professor of Post-Graduation Program in Genetic and Molecular Biology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

©2004 by Anais Brasileiros de Dermatologia

An Bras Dermatol, Rio de Janeiro, 79(1):53-60, jan./fev. 2004.

INTRODUÇÃO

O melanoma - neoplasia maligna originada a partir dos melanócitos, células responsáveis pela pigmentação cutânea - é a primeira causa de morte por doenças da pele, representando cerca de 1% de todos os tumores malignos. Associado a elevada morbimortalidade, sua incidência tem aumentado dramaticamente nas últimas quatro décadas em diversos países industrializados.¹ Nos EUA, 44.200 novos casos foram registrados em 1999, resultando em 7.300 mortes;² para 2002, projetam-se 53.000 novos casos.³ Entre 1973 e 1998, a incidência e a mortalidade por melanoma neste país aumentaram continuamente, em taxas superiores às das da maioria das outras neoplasias passíveis de prevenção.⁴ No Brasil, estima-se que cerca de 4.000 novos casos⁵ sejam diagnosticados a cada ano, o que provavelmente é um sub-registro dos números reais.^{5,6} A idade média ao diagnóstico de melanoma na população geral é de 57 anos para os homens e 50 anos para as mulheres.⁷ Em indivíduos de alto risco para melanoma hereditário, por outro lado, essa média de idade ao diagnóstico antecipa-se para 36 anos em homens e 29 anos em mulheres.⁸ Além da idade mais precoce ao diagnóstico, os pacientes com melanoma familiar têm maior incidência de múltiplos melanomas primários.

Para essa manifestação são conhecidos diversos fatores de risco, que se relacionam basicamente com características cutâneas e pigmentares, como presença de numerosos nevos, nevos atípicos, sardas, cabelos ruivos, incapacidade de bronzeamento e propensão a queimaduras.^{9,10} Ao longo de muitos anos, diversos estudos epidemiológicos têm apontado a exposição solar, particularmente durante a infância, como a principal causa ambiental de melanoma.¹¹ Estima-se que até 65% dos casos de melanoma possam estar relacionados à exposição solar.¹² Em um estudo de caso controle realizado com pacientes do sul do Brasil, Bakos *et al.*¹³ encontraram risco relativo para melanoma de 2,7 (IC 95% 1,3 - 5,6) em pacientes com fototipos I e II quando comparados a pacientes com fototipos III e IV. O mesmo estudo mostrou que a cor dos olhos e a cor dos cabelos não se estabeleceram como fatores de risco independentes para melanoma. Adicionalmente, foi demonstrado que o número de nevos (≥ 30) e a presença de nevos displásicos constituem um fator de risco moderado. Por fim, o fator de risco mais importante naquele trabalho foi a história de numerosos (30 ou mais) episódios de queimadura solar ao longo de toda a vida.

Análises genéticas formais realizadas na década de 1980 identificaram um padrão de herança autossômico dominante em algumas famílias com múltiplos casos de melanoma. Atualmente, acredita-se que a maioria dos casos dessa neoplasia resulte da interação de fatores de risco genéticos e ambientais, constituindo um modelo de doença multifatorial.¹ Um exemplo dessa interação é demonstrado pela influência da variação geográfica na penetrância de mutações no gene CDKN2A, ou seja, a penetrância aumenta de acordo com o grau de exposição solar a que a população é submetida, inferido pela latitude.¹⁴

INTRODUCTION

Melanoma - a malignant neoplasia originating in the melanocytes, the cells responsible for cutaneous pigmentation - is the primary cause of death among skin diseases, and represents about 1% of all malignant tumors. Associated with a high morbidity and mortality rate, its incidence has been increasing dramatically in the last four decades in various industrialized countries.¹ In the USA, 44,200 new cases were reported in 1999, resulting in 7,300 deaths.² In 2002, 53,000 new cases are expected.³ Between 1973 and 1998, the incidence and the mortality due to melanoma in that country increased continually, at rates superior to those of most of the other preventable neoplasias.⁴ In Brazil, it is estimated that about 4,000 new cases⁵ are diagnosed every year, which is probably an underestimation of the real numbers.^{5,6} The average age at the diagnosis of melanoma in the general population is 57 years for men and 50 years for women.⁷ In individuals at high risk for hereditary melanoma, on the other hand, the average age at diagnosis is earlier reaching 36 years in men and 29 years in women.⁸ Besides the much earlier age at the time of diagnosis, patients with familial melanoma have a greater incidence of multiple primary melanomas.

*In this manifestation several risk factors are known that are related basically with cutaneous and pigmental characteristics, such as presence of numerous nevi, atypical nevi, freckles, red hair, incapacity to tan and a propensity to sunburns.^{9,10} Over many years, several epidemiological studies have shown that solar exposure, particularly during childhood, is the main environmental cause of melanoma.¹¹ It has been estimated that up to 65% of the cases of melanoma may be related to solar exposure.¹² In a case-controlled study accomplished with patients in the south of Brazil, Bakos *et al.*¹³ found that the relative risk for melanoma was 2.7 (CI 95% 1.3 - 5.6) in patients with phototypes I and II when compared to patients with phototypes III and IV. The same study showed that the color of the eyes and the color of the hair did not represent independent risk factors for melanoma. Additionally, it was demonstrated that the number of nevi (≥ 30) and the presence of dysplastic nevi constitute a factor of moderate risk. Finally, the most important risk factor reported in that work was a history of numerous (30 or more) episodes of solar burn during a lifetime.*

Formal genetic analyses accomplished in the decade of the 1980s identified a pattern of autosomal dominant inheritance in some families with multiple cases of melanoma. Nowadays, it is believed that most of the cases of this neoplasia result from the interaction of genetic and environmental risk factors, constituting a model of a multifactorial disease.¹ An example of that interaction is demonstrated by the influence of geographical variation on the penetrance of mutations in the CDKN2A gene, in other words, the penetrance increases in proportion to the degree of solar exposure to which the population is submitted, as inferred by the latitude.¹⁴

Cerca de oito a 14% dos pacientes que recebem o diagnóstico de melanoma apresentam história familiar (HF) positiva para essa neoplasia.¹⁵ Além disso, estima-se que cerca de 10% dos pacientes diagnosticados com mais de um melanoma primário sejam portadores de uma mutação de predisposição hereditária a esse tumor. Embora agrupamentos de casos de melanoma e/ou nevos displásicos possam ocorrer em uma família devido a padrões comuns de exposição solar e não a fatores genéticos, hoje estima-se que 10% de todos casos de melanoma sejam causados por mutações germinativas em genes de suscetibilidade, sendo, portanto, hereditários.¹⁶ Nesses casos, uma única alteração (mutação) genética confere um risco significativamente maior de desenvolver essa e outras neoplasias no indivíduo afetado e em seus descendentes e outros familiares. Até o presente momento, dois genes associados a melanoma familiar foram identificados: CDKN2A e CDK4.1 O primeiro está alterado em cerca de 25% dos casos de melanoma familiar, e alterações no segundo foram identificadas em apenas três famílias. Existem fortes suspeitas de que um terceiro gene - p14^{ARF} - também se enquadre nessa categoria, bem como outros genes ainda não identificados. Recentemente, alterações no gene MC1R também foram associadas com um pequeno aumento no risco de melanoma. Esse gene codifica uma proteína-chave no processo de pigmentação cutânea, evidenciando uma ligação entre o tipo da pele e o risco de melanoma.¹ Por fim, mutações em outros genes supressores tumorais, como, por exemplo, BRCA2 e NF1, podem também estar associadas a uma predisposição hereditária a melanoma.^{17,18,19}

Fenotipicamente, as famílias e indivíduos com mutações em CDKN2A podem apresentar-se de várias formas: múltiplos casos de melanoma na família, múltiplos melanomas primários em um indivíduo e presença de melanoma e outras neoplasias (especialmente câncer de pâncreas e tumores do sistema nervoso central) na mesma família. A prevalência de mutações em CDKN2A na população geral não é conhecida.¹

A maioria dos melanomas diagnosticados em estágio precoce é curável cirurgicamente. No entanto, a mortalidade é elevada entre pacientes diagnosticados em estágios mais avançados, mesmo após intervenções terapêuticas agressivas. Nesse contexto, a identificação de indivíduos geneticamente predispostos ao melanoma pode ser importante para direcionar intervenções de vigilância, diagnóstico precoce e tratamento nesse grupo de pacientes de alto risco, na expectativa de diminuir significativamente a morbimortalidade da doença.

O estudo aqui apresentado tem como objetivo caracterizar uma amostra de pacientes com o diagnóstico confirmado de melanoma que receberam atendimento em um hospital terciário no Rio Grande do Sul quanto à prevalência de fatores sugestivos de suscetibilidade hereditária a essa neoplasia.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

O presente estudo descreve uma amostra composta por todos os pacientes atendidos para tratamento clínico e/ou cirúrgico de melanoma no Hospital de Clínicas de

About 8 to 14% of the patients who are diagnosed with melanoma present a family history (FH) that is positive for this neoplasia.¹⁵ In addition, it is estimated that about 10% of the patients diagnosed with more than one primary melanoma present a hereditary predisposition to mutation of this tumor. Although groupings of cases of melanoma and/or dysplastic nevi may occur in a family due to common patterns of solar exposure and not to genetic factors, today, 10% of all cases of melanoma are considered to be caused by germinative mutations in susceptible genes, and are thus hereditary.¹⁶ In these cases, a single genetic alteration (mutation) suggests a significantly greater risk of developing this and other neoplasias in the affected individual, in his descendants and in other members of his family. Until now, two genes associated with the family type melanoma have been identified: CDKN2A and CDK4.¹ The first of these genes is altered in about 25% of the cases of family melanoma, but alterations in the second were identified in only three families. There is strong suspicion that a third gene - p14^{ARF} - should be included in this category, as well as other as yet unidentified genes. Recently, alterations in the MC1R gene have also been associated with a slight increase in the risk of melanoma. This gene codifies a key-protein in the process of cutaneous pigmentation, evidence of a connection between the skin type and the risk of melanoma.¹ Finally, mutations in other tumor suppressor genes, such as, for example, BRCA2 and NF1, can also be associated with a hereditary predisposition to melanoma.^{17,18,19}

Phenotypically, the families and individuals with mutations in CDKN2A may present the condition in various forms: multiple cases of melanoma in the family, multiple primary melanomas in an individual and the presence of melanoma and other neoplasias (especially cancer of the pancreas and tumors of the central nervous system) in the same family. The prevalence of mutations in CDKN2A in the general population is not known.¹

Most of the melanomas diagnosed in the early stages are curable surgically. However, the mortality rate is high among patients diagnosed in more advanced stages, even after aggressive therapeutic interventions. In this context, the identification of individuals genetically predisposed to melanoma can be important in targeting them for interventions of surveillance, early diagnosis, and treatment in that high-risk group, thus raising the hope of significantly reducing the morbidity and mortality rate of the disease.

The objective of this study was to analyze a sample of patients, attended at a tertiary care hospital in Rio Grande do Sul (Brazil), with a confirmed diagnosis of melanoma, for the prevalence of factors suggestive of hereditary susceptibility to this neoplasia.

PATIENTS AND METHODS

The present study describes a sample composed of all the patients attended for clinical and/or surgical treatment of melanoma at the Hospital de Clínicas de Porto

Porto Alegre (HCPA) entre 01/01/1999 e 04/06/2000. A identificação desses casos foi realizada por listagem obtida junto ao Serviço de Informática da instituição, onde foram levantadas todas as internações e procedimentos hospitalares cujo motivo principal registrado correspondia à Classificação Internacional de Doenças (CID) referente a melanoma. Os códigos considerados foram: 17200-17299 (CID 9: melanoma maligno da pele), D03 (CID 10: melanoma *in situ*) e C43 (CID 10: melanoma maligno da pele). A seguir, os prontuários desses pacientes foram obtidos junto ao Serviço de Arquivo Médico e Informações em Saúde (Samis). Cada prontuário foi integralmente revisado em busca da confirmação do diagnóstico e procurando identificar fatores de risco associados ao melanoma familiar. Foram investigados especificamente: história familiar de melanoma, história familiar de câncer de pâncreas, história de câncer de pâncreas e melanoma no mesmo paciente, história de melanoma e outra neoplasia maligna, diagnóstico de síndrome genética associada a melanoma, diagnóstico de síndrome do nevo displásico e história de múltiplos melanomas primários.

Além desses fatores de risco, foram listadas outras características da amostra, como sexo, procedência, idade ao diagnóstico e localização do(s) melanoma(s).

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA.

RESULTADOS

O levantamento inicial identificou 253 pacientes, dos quais 195 (77%) tiveram o diagnóstico de melanoma confirmado na revisão de prontuário e foram incluídos nesta análise. Os demais pacientes não apresentavam evidências desse diagnóstico em seus registros médicos. As principais características dessa amostra são expostas na tabela 1.

As idades ao diagnóstico de melanoma variavam entre 13 e 87 anos, com média de 46,7 anos, desvio padrão (DP) de 15,9 anos, e mediana de 44 anos. Entre os homens, a idade média ao diagnóstico foi de 48 anos (DP 15,75), enquanto entre as mulheres foi de 44,9 anos (DP 15,94).

Dos 133 pacientes cuja história familiar se encontrava registrada em prontuário, 13 (9,8%) apresentavam história familiar de melanoma e um (0,75%), de câncer de pâncreas. Considerou-se história familiar relatada em prontuário a menção dessa em qualquer ponto dos registros, fosse negativa ou positiva, de forma que ficasse claro que, em algum momento, o paciente foi questionado sobre história familiar de câncer. Constatou-se a presença de câncer de pâncreas, além de melanoma, em um (0,5%) paciente e de qualquer outra neoplasia maligna em 15 (7,7%) já diagnosticados com melanoma. Essas outras neoplasias malignas são descritas na tabela 2. Um paciente (0,5%) recebeu o diagnóstico de síndrome genética associada a melanoma. A síndrome do nevo displásico foi diagnosticada em seis (3,1%) pacientes, e a ocorrência de mais de um melanoma primário em um mesmo paciente, característica associada

Alegre (HCPA) between January 1, 1999 and June 4, 2000. These cases were identified by a search of hospital records done by the data-processing service of the institution. All of the hospitalizations and hospital procedures were selected when the main characteristics corresponded to the definitions set out by the International Classification of Diseases (ICD) regarding melanoma. The codes considered were: 17200-17299 (ICD9: malignant melanoma of the skin), D03 (ICD 10: melanoma *in situ*) and C43 (ICD 10: malignant melanoma of the skin). Subsequently, the records of these patients were obtained from the Archive Service of Medical and Health Information (ASMHI). Each record was thoroughly reviewed, studying the confirmation of the diagnosis in an attempt to identify risk factors associated with family melanoma. Specifically investigated were: a family history of melanoma, a family history of pancreatic cancer, a history of pancreatic cancer and melanoma in the same patient, a history of melanoma combined with other malignant neoplasias, a diagnosis of a genetic syndrome associated with melanoma, a diagnosis of dysplastic nevus syndrome and a history of multiple primary melanomas.

Accompanying the risk factors of each case, other characteristics were listed, such as sex, origin, age at the time of the diagnosis and the location of the melanomas.

This project was approved by the Committee of Ethics and Research of HCPA.

RESULTS

The initial computer search identified 253 patients, in 195 (77%) of which the diagnosis of melanoma was confirmed in the review of the records, and were included in this analysis. The other patients did not present sufficient evidence for this diagnosis in their medical records. The principal characteristics of this sample are shown in table 1.

The age at the time the melanoma was diagnosed varied between 13 and 87 years, with a mean of 46.7 years, a standard deviation (SD) of 15.9 years, and a median of 44 years. Among the men, the mean age at diagnosis was 48 years (SD 15.75), while among women it was 44.9 years (SD 15.94).

Of the 133 patients whose family history was registered in the hospital records, 13 (9.8%) presented a family history of melanoma and one (0.75%), of pancreatic cancer. The family history as mentioned in the records was considered, negative or positive, when it was evident that at some time the patient had been questioned regarding a family history of cancer. The presence of cancer of the pancreas along with melanoma, was verified in one (0.5%) patient and the presence of other malignant neoplasias in patients already diagnosed with melanoma, in 15 (7.7%) patients. These other malignant neoplasias are described in table 2. One patient (0.5%) had been diagnosed as having a genetic syndrome associated with melanoma. Dysplastic nevus syndrome had been diagnosed in six (3.1%) patients, and the occurrence of more than one primary melanoma in the same patient, a characteristic asso-

Tabela 1: Características dos pacientes estudados (n = 195) / Table 1: Characteristics of the patients (n = 195)

Sexo	N.	%
Masculino / Male	109	56
Feminino / Female	86	44
Idade ao diagnóstico / Age at diagnosis		
0 - 20	4	2.1
21 - 40	77	39
>61	47	24
HF no prontuário / FH in patient files		
Presente / Presente	133	68
Ausente / Absent	62	32
Localização* / Localization*		
Cabeça e pescoço / Head and neck	30	14
Dorso / Back	48	22
Tórax / Thorax	19	9
Abdômen / Abdomen	8	3.
Genitália / Genitalia	1	0.47
Membros superiores / Upper limbs	31	14.5
Membros inferiores / Lower limbs	58	27
Metastático com sítio primário desconhecido / Metastatic with unknown primary site	9	4.2
Sem informação / No information	10	4.7

* Esses números referem-se ao total de melanomas primários diagnosticados (n = 214). / These figures refer to the total primary melanomas diagnosed (n = 214).

HF = história familiar / FH = Family history

ao melanoma familiar, foi constatada em 14 (7,2%) pacientes, sendo 12 deles com dois melanomas primários, e dois com três.

Neste trabalho considerou-se sugestiva de predisposição hereditária ao melanoma a presença de ao menos uma das seguintes condições, além do diagnóstico de melanoma no indivíduo:

1. história familiar positiva (no mínimo um caso);
2. múltiplos melanomas primários;
3. ocorrência de câncer de pâncreas e melanoma em um mesmo paciente;
4. paciente com melanoma e história familiar de câncer de pâncreas;
5. síndrome do nevo displásico.

A prevalência de cada um dos fatores de risco acima é descrita na tabela 3.

Trinta e um pacientes (16%) apresentavam ao menos uma dessas condições, sendo considerados, portanto, em risco aumentado para a presença de suscetibilidade hereditária ao melanoma (IC 95% 10,9% - 21,1%). A idade média ao diagnóstico de melanoma nesse subgrupo de pacientes foi de 46,2 anos (DP 16,3).

DISCUSSÃO

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) atende pacientes provenientes de todo o Rio Grande do Sul e também de parte da Região Sul do Brasil, sendo uma

ciated with family melanoma, was verified in 14 (7.2%) patients, 12 of them with two primary melanomas, and two with three.

In this work a hereditary predisposition to melanoma was considered suggestive in the presence of at least one of the following conditions, in addition to the diagnosis of melanoma in the individual:

1. positive family history (at least one case);
2. multiple primary melanomas;
3. occurrence of cancer of the pancreas and melanoma in the same patient;
4. patient with melanoma and family history of cancer of the pancreas;
5. dysplastic nevus syndrome.

The prevalence of each one of the risk factors above is described in table 3.

Thirty-one patients (16%) presented at least one of these conditions, being considered, therefore, at increased risk due to the presence of hereditary susceptibility to melanoma (CI 95% 10.9% - 21.1%). the mean age at the diagnosis of melanoma in this subgroup of patients was 46.2 years (SD 16.3).

DISCUSSION

The Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA) attends patients referred from the entire state of Rio Grande do Sul and also from other areas of the southern part of Brazil, as

Tabela 2: Outras neoplasias malignas diagnosticadas
 Table 2: Other malignant neoplasias diagnosed

Neoplasia	N.
Carcinoma de mama / <i>Carcinoma of the breast</i>	1
Carcinoma de colo uterino <i>Carcinoma of the uterine cervix</i>	1
Carcinoma de pâncreas / <i>Carcinoma of pancreas</i>	1
Tumor de testículo / <i>Tumor of testicles</i>	1
Carcinoma de pulmão / <i>Carcinoma of the lung</i>	1
Carcinoma epidermóide de pele <i>Epidermoid carcinoma of the skin</i>	1
Neurofibroma / <i>Neurofibroma</i>	3
Carcinoma basocelular / <i>Basal cell carcinoma</i>	7

referência regional para o tratamento do melanoma, o que poderia, por si só, introduzir um viés de seleção neste trabalho, no sentido de aumentar a representação de casos mais graves, como aqueles com fatores de risco para predisposição hereditária. De maneira geral, o Estado do Rio Grande do Sul apresenta maior incidência de melanoma em comparação com o restante do Brasil, o que poderia ser explicado em parte por subnotificação de casos em outros estados. No entanto, importante parcela da população gaúcha apresenta características fenotípicas (cor da pele, cabelos e olhos) semelhantes às dos padrões europeus e norte-americanos, o que a torna particularmente suscetível ao melanoma.

Outro achado interessante foi o diagnóstico de neurofibromas (além de melanoma) em três pacientes da amostra. Até hoje não foi descrita uma associação definitiva entre esses tumores. No entanto, alguns estudos sugerem tal possibilidade, considerando que os melanócitos são responsáveis pelas características mais proeminentes da neurofibromatose, como as manchas café-com-leite e os nevos gigantes congênitos. Além disso, o melanócito tem a mesma origem embrionária da maioria dos tumores associados à neurofibromatose, ou seja, o neuroectoderma.¹⁷ Andersen *et al.*²⁰ demonstraram uma deleção em ambos alelos do gene NF1 na maioria das linhagens celulares de melanoma, sugerindo que tal gene poderia funcionar como supressor tumoral no desenvolvimento ou na progressão do melanoma.

A questão central na fundamentação deste trabalho é se existe maior prevalência de fatores de risco específicos para melanoma hereditário entre os casos de melanoma diagnosticados no Rio Grande do Sul. Neste estudo piloto, os achados sugerem que fatores hereditários têm peso importante na amostra de pacientes estudados. Tais evidências baseiam-se na idade significativamente mais precoce ao diagnóstico observada nessa amostra, quando comparada à literatura, e na presença de pelo menos um fator de risco importante em 16% dos casos, quando tal prevalência é de 10% na literatura internacional.

Tabela 3: Prevalência de fatores de risco
 Table 3: Prevalence of risk factors

Fator de Risco / <i>Risk Factor</i>	N.	%
História familiar <i>Familial history</i>	13	9.8
Múltiplos melanomas <i>Multiple melanomas</i>	14	7.2
Câncer de pâncreas + melanoma <i>Cancer of pancreas and melanoma</i>	1	0.5
História familiar de câncer de pâncreas <i>Familial history of pancreatic cancer</i>	1	0.5
Síndrome do nevo displásico <i>Dysplastic nevus syndrome</i>	6	3.1

it is a regional center for the treatment of melanomas, which could, in itself, introduce a bias into the selective process of this work, in the sense of increasing the representation of the more serious cases, such as those with risk factors for a hereditary predisposition. Generally speaking, the State of Rio Grande do Sul presents a greater incidence of melanoma in comparison with the remainder of Brazil. This may be explained partly by an underreporting of cases in other states. But it also should be noted that an important proportion of the southern population presents phenotypical characteristics (color of the skin, hair and eyes) similar to those of the European and North American populations, which causes them to be particularly susceptible to melanoma.

Another interesting finding was the diagnosis of neurofibromas (along with melanoma) in three patients of the sampling. To date, a definitive association between these tumors has not been described. However, some studies have suggested such a possibility, considering that the melanocytes are responsible for the most preeminent characteristics of neurofibromatosis, such as the café au lait spots and the giant congenital nevus. Furthermore, the melanocyte has the same embryonic origin as most of the tumors associated with neurofibromatosis, in other words, the neuroectoderma.¹⁷ Andersen *et al.*²⁰ demonstrated a deletion in both alleles of the NF1 gene in most of the cell lineage of melanoma, suggesting that such a gene could work as a tumoral suppressor in the development or in the progression of the melanoma.

The central question underlying this work is whether there is a greater prevalence (than previously thought) of specific risk factors for hereditary melanoma in the cases of melanoma diagnosed in Rio Grande do Sul. In this pilot study, the findings suggest that hereditary factors had an important significance in the sample of patients. This evidence is based on significantly younger ages at the time of diagnosis as observed in this sample, compared to the literature, and on the presence of an important risk factor in at least 16% of the cases, compared to 10% in the international literature. In reference to the age at diagnosis, it was

Destacando a idade ao diagnóstico, observou-se que mais de 55% dos casos estudados foram identificados até os 45 anos de idade, enquanto tal proporção é de 35% na estatística norte-americana.⁷ A média da idade ao diagnóstico em mulheres foi cinco anos inferior à descrita para a população feminina e, em homens, foi nove anos inferior à descrita para a população masculina em geral. Não houve diferença na média de idade ao diagnóstico entre os pacientes com fatores de risco para melanoma hereditário e os demais nessa amostra (46,2 e 46,7 anos, respectivamente).

Os pacientes em risco para melanoma hereditário identificados por este estudo e também aqueles identificados no ambulatório de Dermatologia do HCPA têm sido convidados a participar de um estudo mais detalhado, em que são oferecidos o teste molecular para pesquisa de mutações no gene CDKN2A e o aconselhamento genético apropriado. Cabe ressaltar que, atualmente, o teste genético para identificar mutações associadas a melanoma ainda não tem indicação fora do contexto de pesquisa, conforme recente consenso do Consórcio para Genética do Melanoma, entidade que congrega a maior parte dos grupos de pesquisa do mundo dedicados ao estudo do melanoma familiar.²¹

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo em um grupo de pacientes do sul do Brasil indicam que uma proporção significativa de indivíduos diagnosticados com melanoma tem algum fator de risco genético para essa neoplasia. A procura ativa por fatores de risco genético nesses pacientes tem relevância na medida em que a identificação de famílias de alto risco pode modificar a morbimortalidade de seus integrantes. O impacto de fatores hereditários sobre a prevalência de melanoma na população gaúcha precisa ser avaliado mais detalhadamente e em uma amostra maior e mais representativa das diferentes regiões do estado. □

AGRADECIMENTOS

Suporte financeiro: CAC recebeu uma bolsa de iniciação científica PIBIC-UFRGS, MEC recebeu uma bolsa de iniciação científica FAPERGS, PAP recebeu uma bolsa de recém-doutor CNPq e recebe atualmente uma bolsa ProDoc da CAPES. Suporte financeiro adicional foi recebido pela FAPERGS para realização deste trabalho.

observed that more than 55% of the studied cases were identified before 45 years of age, while such a proportion is 35% in the North American statistics.⁷ The average age at diagnosis in women was five years earlier than that described for the female population and, in men, it was nine years earlier than that described for their male population as a whole. There was basically no difference in the average age at diagnosis between the patients with risk factors for hereditary melanoma and those without, in this sample (46.2 and 46.7 years, respectively).

The patients at risk of hereditary melanoma identified in this study and also those identified at the clinic of Dermatology of HCPA have been invited to participate in a more detailed study, in which they will be offered the molecular test for research of mutations in the CDKN2A gene to be followed by the appropriate genetic counseling. It should be pointed out that, nowadays, the genetic test to identify mutations associated with melanoma is not yet ready to be indicated for use outside of the research context, according to a recent consensus of the Consortium for Genetics of Melanoma, an entity that brings together most of the groups of research in the world dedicated to the study of familial melanoma.²¹

CONCLUSION

The results of this study in a group of patients in the south of Brazil indicate that a significant proportion of individuals diagnosed with melanoma presented a factor of genetic risk for this neoplasia. The active search for factors of genetic risk in these patients is relevant in that the identification of high-risk families may reduce the morbidity and mortality of their members. The impact of hereditary factors on the prevalence of melanoma in the population of southern Brazil needs to be evaluated in full detail and in a larger and more representative sample of the various regions of the state. □

ACKNOWLEDGEMENTS

Financial support: CAC received a scientific initiation grant from PIBIC-UFRGS, MEC received a scientific initiation grant from FAPERGS, PAP received a post-Ph.D. grant from CNPq and currently a ProDoc grant from CAPES. Additional financial support was received from FAPERGS for the realization of this work.

REFERÊNCIAS/ REFERENCES

1. Bressac-de-Paillerets B, Avril MF, Chompret A, Demenais F. Genetic and environmental factors in cutaneous malignant melanoma. *Biochimie* 2002; 84: 67-74.
2. Melanoma - National Cancer Institute - CancerNet: <http://cancer.net.nci.nih.gov>
3. Melanoma: epidemic or better detection? *Harv Health Lett.* 2002 Jul;27(9):7.
4. Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, *et al.* Annual report to the Nation on the Status of Cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:824-842.
5. Instituto Nacional do Câncer, Brasil. <http://www.inca.org.br>
6. Azevedo G, Mendonça S. Risco crescente de melanoma de pele no Brasil. *Rev Saude Publ* 26:290-294; 1992.
7. Miller BA *et al.* Cancer Statistics Review 1973 - 1989. NIH Publ No 92 - 2789. Bethesda, Md: NCI 1992.
8. Greene MH. The genetics of hereditary melanoma and nevi. 1998 Update. *1999 Cancer* 86:1644-57.
9. Demenais F, Chompret A, Guillaud-Bataille M, Feingold N, Grange F, Avril MF. Interactions between genetic and epidemiological risk factors in cutaneous malignant melanoma in France. *Am J Hum Genet* 1996; 59: A28.
10. Berwick M, Halpern A. Melanoma epidemiology. *Curr Opin Oncol* 1997; 9: 178-182.
11. Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control* 2001; 12: 69-82.
12. Armstrong BK, Kricger A. How much melanoma is caused by sun exposure? *Melanoma Res* 1993; 3: 395-401.
13. Bakos L, Wagner M, Bakos RM *et al.* Sunburn, sunscreens, and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. *Int J Dermatol* 2002 Sep;41(9):557-62.
14. Bishop DT, Demenais F, Goldstein AM *et al.* Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations from melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(12): 872-3.
15. Grange F, Chompret A, Guillaud-Bataille M *et al.* Comparison between familial and non-familial melanoma in France. *Arch Dermatol* 1995; 131:1154-1159.
16. Lindor NM, Greene MH *et al.* The concise handbook of family cancer syndromes. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1039-1071.
17. Karakayali G, Güngör E, Lenk N *et al.* Neurofibromatosis and cutaneous melanoma: coincidence or association?. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 12(2): 190-2.
18. Neuhausen S, Godwin AK, Gershoni-Baruch R *et al.* Haplotype and phenotype analysis of nine recurrent BRCA2 mutations in 111 families: results of an international study. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1381-1388.
19. Wooster R *et al.* Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA 2 to chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265: 2088-2090.
20. Andersen LB, Fountain JW, Gutmann DH *et al.* Mutations in the neurofibromatosis 1 gene in sporadic malignant melanoma cell lines. *Nat Genet* 1993; 3(2): 118-121.
21. Kefford R, Bishop JN, Tucker M *et al.* Genetic testing for melanoma. *Lancet Oncol* 2002 Nov;3(11):653-4.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:**Dra. Patricia Ashton-Prolla****Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre****Rua Ramiro Barcelos, 2350****90035-003 Porto Alegre RS****Tel/Fax: (51) 3316-8011 / 3316-8010****E-mail: pprolla@portoweb.com.br**