

RADIOTERAPIA DO MELANOMA MALIGNO

MARIA BRITES PATRÍCIO, MARIA CÂNDIDA TRINDADE

Departamento de Radioterapia, Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil. Lisboa.

RESUMO

No presente trabalho, os autores procuram apresentar uma revisão dos conceitos actuais sobre o papel da radioterapia no tratamento do melanoma maligno com base nos estudos radiobiológicos recentes.

SUMMARY

Radiotherapy of malignant melanoma

In this work, the authors present an up to date of the concepts about the role of radiotherapy in the management of malignant melanoma, based upon the recent radiobiological studies.

INTRODUÇÃO

Durante muitos anos prevaleceu a ideia de que a Radioterapia (RT) era totalmente ineficaz no tratamento do Melanoma Maligno (MM) por ser considerado um tumor radioresistente.

Assim, a Cirurgia tem sido, e continua a ser, o tratamento primário deste tipo de tumores, embora ultimamente tenha surgido um certo interesse na investigação radioterapêutica, na procura duma possível utilidade das radiações ionizantes na abordagem do MM, especialmente quando a excisão cirúrgica radical não pode ser utilizada.

Deste modo, nos últimos anos, têm surgido muitos esquemas de fraccionamento não só na irradiação de lesões inoperáveis, como também nas metastases, nos tumores residuais e recidivas post-operatórias, tendo modificado o conceito antigo da radioresistência do MM.

É certo que as investigações radiobiológicas recentes têm mostrado que o MM não parece intrinsecamente radioresistente mas as suas células possuem, no entanto, certas propriedades radiobiológicas, nomeadamente uma elevada capacidade de recuperação das lesões subletais e potencialmente letais.

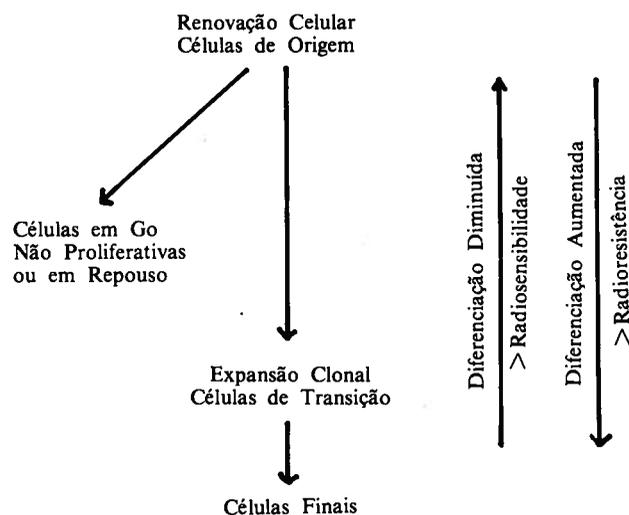
As curvas de sobrevivência celular apresentam um largo ombro inicial, reflectindo uma elevada capacidade celular para acumular uma lesão subletal.

Este facto é responsável pela falta de resposta ao regime convencional de fraccionamento, contrariamente ao que acontece quando as células são submetidas a doses concentradas por fracção. Mas, embora a radiosensibilidade pareça estar particularmente dependente do fraccionamento não convencional, dados experimentais mostraram que existe, neste aspecto, uma evidente heterogeneidade celular.

Assim, Hill e colaboradores¹ estudaram a resposta à irradiação do Melanoma B₁₆, calculando o Do e encontraram valores diferentes conforme a linha celular utilizada, sendo mais radiosensível a linha originária.

Também os estudos feitos com o tumor melanótico, pelo método da contagem de colónias no pulmão do murganho após injeccção intravenosa, mostraram uma radiosensibilidade diferente em três linhas celulares do melanoma, nomeadamente a branca, a preta e a cinzenta, sendo esta última a mais radiosensível.

Além disso, no MM, tal como nos diferentes tumores, existem 3 tipos de populações celulares conforme apresentamos no esquema seguinte:



A existência duma tal hierarquia celular é posta em evidência segundo diferentes pontos:

1. Relação inversa entre o índice de proliferação (LI e valor mitótico) e o grau de diferenciação celular.

2. O controle tumoral pela Radioterapia (RT) é conseguido mais facilmente nalguns tumores, a não ser que estes apresentem somente uma pequena percentagem de células de origem.

3. A eficiência para formar colónias é muitas vezes bastante baixa (0,001% a 1%).

4. No MM, como já dissemos, tem sido posta em evidência a existência de distintas subpopulações celulares com diferentes actividades proliferativas.

Além dos estudos *in vitro*, também os ensaios radiobiológicos *in vivo* com xenoenxertos de melanoma humano transplantado em murganhos imunodeprimidos, os chamados *nude mice*, têm contribuído para um melhor esclarecimento dos parâmetros responsáveis pela potencial radioresposta deste tipo de tumores.

Assim, Rofstad e Brustad² concluíram dos seus estudos que as radiorespostas de cinco linhas de melanoma humano

eram governadas pela capacidade intrínseca de reparação lesional, não parecendo depender dos factores microambientais. Deste modo, a abordagem radioterapêutica mais prometedora para aumentar a resposta à RT, parece consistir na alteração do fraccionamento de dose, sendo actualmente este tema alvo de atenção de muitos investigadores.

Da revisão da literatura, verificámos que doses baixas por fracção, convencionalmente usadas na RT, são praticamente ineficazes contrariamente ao que acontece com os regimes de fraccionamento não convencional por meio da administração de doses concentradas por fracção.

No quadro I, que revela a experiência de diferentes autores, verificamos que na totalidade, a percentagem de remissão passa de 54% para 83% quando são usadas respectivamente doses inferiores ou superiores a 400 cGy por fracção^{3,4,5,6}.

Com base num estudo de Dickson⁷ publicado em 1958, Harwood^{8,9} e colaboradores do Princess Margaret Hospital de Toronto, mostraram também, mais recentemente, que há diferença significativa nos valores de controle local quando são administradas doses iguais ou superiores a 400 cGy por fracção relativamente ao fraccionamento convencional (70% vs 25%). Estes últimos autores utilizaram, na RT do melanoma não lentiginoso da C & P regimes de 5000 cGy em 10 fracções de 500 cGy durante duas semanas ou 4500 cGy em 10 fracções de 450 cGy durante o mesmo tempo total.

Quanto ao papel da RT post-operatória, há necessidade também de ensaios randomizados para confirmar que a cirurgia não alargada mais RT, é tão eficaz como cirurgia radical do tumor primário; bem como para avaliar o verdadeiro papel da RT adjuvante após linfadenectomia com gânglios positivos.

A investigação clínica tem incidido sobretudo na doença metastática para estudo do fraccionamento da dose.

Assim, Overgaard¹⁰ verificou que 2 esquemas de fraccionamento com doses concentradas, nomeadamente 900 cGy × 3 fracções e 500 cGy × 8 fracções, com 2 fracções por semana, deram resultados semelhantes, tendo encontrado remissão completa em 60% e remissão parcial em 20% dos casos tratados com metastases de melanoma.

Mais recentemente, Overgaard e colaboradores⁶ numa análise dos dados obtidos em 204 MM de 114 doentes, por meio do modelo linear quadrático, encontraram, para estes tipo de tumores, uma relação Alfa/Beta (α/β) igual a 250 e apresentaram assim uma fórmula de isoefeito relativamente à Dose Total Extrapolada (DTE) com uma correlação para o volume tumoral.

$$DTE_{vol} = D \cdot d + 2,5 \cdot M^{-0.33}$$

Em que D e d são respectivamente a Dose Total e a dose por fracção em Gy, e M é o diâmetro médio tumoral em centímetro.

Segundo estes autores, e contrariamente ao que foi observado por Trott et al.¹¹, as respostas não estavam relacionadas com o tempo e confirmaram a importância do parâmetro relacionado com o aumento de dose por fracção.

Pensamos que muito ainda está por investigar e, neste ponto, o papel da Hipertermia (HT) em combinação com a Quimioterapia (QT) e/ou Radioterapia (RT) usando doses concentradas por fracção, conforme tem sido ensaiado com sucesso por vários autores, poderá apresentar perspectivas importantes em muitas situações clínicas do MM, particularmente nas lesões insusceptíveis de controle pelos métodos convencionais^{12,13,14}.

Na verdade, o papel da HT como reforçador do efeito da RT, usando reduzido n.º de fracções concentradas, tem sido posto em evidência no MM, constituindo as recidivas e as metastases múltiplas, um modelo clínico adequado aos estudos da interacção das duas modalidades terapêuticas segundo um fraccionamento não convencional^{15,16,17}.

Segundo Overgaard, o estudo da análise da resposta à dose dos dados já publicados e das observações recentes não publicadas, revelou um aumento do efeito hipertérmico igual 2 para o MM tratado com RT+HT relativamente à RT como tratamento único, devido ao efeito radiosensibilizante do calor em combinação com a RT.

Tudo isto levou ao estabelecimento dum estudo multicêntrico coordenado pela ESHO¹⁰ para tratar as recidivas e as metastases do MM em que após estratificação por Instituição, n.º de lesões, tamanho tumoral, localização e disseminação, é feita a randomização segundo 2 ramos terapêuticos:

- Ramo 1: Radioterapia somente (800-900 cGy × 3 F com 3 dias de intervalo)
- Ramo 2: Radioterapia + Hipertermia (700 cGy-900 cGy + 43°C/60min × 3 F com o mesmo intervalo de tempo do ramo 1)

Também o papel da perfusão hipertérmica no tratamento do MM das extermidades, necessita de comprovação por meio de ensaios prospectivos randomizados, sendo especialmente importante a comparação da HT pela perfusão, com drogas como o Melfalan, relativamente à HT induzida externamente em combinação com a RT.

Recentemente, um grupo de investigadores da Universidade de Cape Town, África do Sul, num estudo prospectivo não randomizado, mostrou a vantagem da perfusão hipertérmica profiláctica regional, na melhoria do controle local do MM, estágio I de alto risco, dos membros inferiores¹⁸.

Também recentemente, um grupo de investigadores Japoneses, chefiado por Mishima apresentou a propósito da captura de neutrões lentos pelo Boro-10 e resultante emissão de partículas α e átomos de Lítio com energia de limitado alcance (até 14 μ) e sua concentração ao nível das células tumorais, o interesse desta prometedora modalidade terapêutica no controle de metastases de M.M.

QUADRO 1 — Radioterapia dos Melanomas Malignos Resposta das Metástases Cutâneas, Sub-cutâneas e Linfáticas de Acordo com a Dose por Fracção

Autor	Follow Up (Meses)	Total RC+RP N.º (%)	< 400 cGy/F		≥ 400 cGy/F	
			RC+RP N.º (%)	RC N.º (%)	RC=RP N.º (%)	RC N.º (%)
Habermalz et al.	4	38/ 57 (67)	2/ 15 (13)	1/ 15 (6)	36/ 42 (86)	19/ 42 (45)
Hornsey	1-6	67/ 94 (71)	37/ 57 (65)	22/ 57 (39)	30/ 37 (81)	20/ 37 (54)
Lobo et al.	?	14/ 21 (67)	14/ 21 (67)	11/ 21 (52)		
Overgaard	2-18	32/ 49 (65)	6/ 17 (35)	1/ 17 (6)	26/ 32 (81)	11/ 32 (34)
Total		151/221 (68)	59/110 (54)	35/110 (32)	92/111 (83)	50/111 (45)

Apresentaram o óptimo resultado obtido nos 1.^{os} casos clínicos em que utilizaram os neutrões térmicos depois da injeção de fenilalanina boratada, a qual é incorporada na melanina.

Estudos do mesmo tipo estão também a ser efectuados nalguns centros dos Estados Unidos e da Europa não só no MM metastático como também no astrocitoma de alto grau.

É certo que o MM avançado, de alto risco e altamente agressivo, requer investigação das novas abordagens terapêuticas, em especial o desenvolvimento da HT em combinação com a RT, com Interferon ou com a QT em perfusão locorregional e ainda o desenvolvimento da terapêutica sistémica usando drogas mais eficazes que as presentemente utilizadas, bem como o estudo do potencial valor da imunoterapia recorrendo aos anti-corpos monocloais.

BIBLIOGRAFIA

- STEPHENS A.: Heterogeneity of stem cells of experimental tumors. British Council Course on the Biological Basis of Radiotherapy, Londres, Fevereiro, 1984.
- ROFSTAD E.K., BRUSTAD T.: Radioresponsiveness of human melanoma xenograft given fractionated irradiation in vivo (RTO-00335). Radiation and Oncology, 1987; 9: 45.
- HABERMALZ H.J., FISHER J.J.: Radiation therapy of malignant melanoma: experiences with high individual treatment doses. Cancer, 1976; 38: 2258-2262.
- HORNSEY S.: The relationship between total dose, number of fractions and fraction size in the response of malignant melanoma in patients. Br. J. Radiol., 1978; 51: 905-909.
- LOBO P.A., LIEBNER E.J.: Radiotherapy in the management of malignant melanoma. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 1981; 7: 21-26.
- OVERGAARD J., OVERGAARD M., HANSEN P.V., MAASE H.: Some factors of importance in the radiation treatment of malignant melanoma. Radiotherapy and Oncology, 1986; 5: 183-192.
- DICKSON R.J.: Malignant melanoma. A combined surgical and radiotherapeutic approach. Am. J. Roentgenol., 1958; 79: 1063-1070.
- HARWOOD A.R., DANCUART F., FITZPATRICK P.J., BROWN T.: Radiotherapy in nonlentiginous melanoma of the Head & Neck. Cancer, 1981; 48: 2599-2605.
- HARWOOD A.R.: Melanoma of the Head & Neck in Management of Head and Neck cancer: A multidisciplinary approach, ed. by Rodney R. Million and Nicholas Cassini, 1984; 513-528.
- ARCANGELI G., OVERGAARD J., GONZALEZ D.G., SHRIVASTAVA P.N.: Hyperthermia trials. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 1988; 14: S93-S109.
- TROTT K.R., LIEVEN H., KUMMERMEHR J., SKOPAL D., LUKACS S., BRAUN-FALCO O.: The radiosensitivity of malignant melanoma. Experimental studies. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 1981; 7: 9-13.
- COZAC J.: Hyperthermia perfusion for melanoma. AORN Journal, 1983; 38: 974-978.
- COLOMB F.M.: The role of hyperthermia in the treatment of melanoma of the extremities in Cutaneous Melanoma. Status of knowledge and future perspective; ed. by V. Veronesi, N. Cascinelli e M. Santinami, Academic Press, 1987; 611-615.
- KIM J.H., HAHN E.W., TOKITA N.: Combination hyperthermia and radiation therapy for cutaneous malignant melanoma. Cancer, 1978; 41: 2143-2148.
- KIM J.H., HAHN E.W., TOKITA N.: Combination hyperthermia and radiation therapy for cutaneous malignant melanoma. Cancer, 1982; 50: 478-482.
- STREFFER C., BEUNINGEN D., DEVI U.: Radiosensitization by hyperthermia in human melanoma cells: single and fractionated treatments. Cancer Treatment Reviews, 1984; 11: 179-185.
- WAHL A., BRUSTAD T., MOSSIGE J.: Effect of hyperthermia alone and in combination with CO₆₀ radiation on the growth of B₁₆ melanoma in mice. Acta Radiologica Oncologica, 1979; 18: 343-356.
- KRIGE J.E.J., KING H.S., STROVER R.M.: Prophylactic hyperthermia limb perfusion in Stage I melanoma. European Journal of Surg. Oncol., 1988; 14: 321-326.
- MISHIMA Y., ICHIHASHI M., TSUJI M., VEDA M., HATTA S., SUZUKI T.: Selective eradication of malignant melanoma by thermal neutron capture therapy using melanoma-seeking 10_B-compounds in Cutaneous melanoma status of knowledge and future perspective, ed. by U. Veronesi, N. Cascinelli e M. Santinami, Academic Press, 1987: 625-627.

Pedido de Separatas:
M.^a Brites Patricio
Departamento de Radioterapia
I.P.O.F.G.
Rua Prof. Lima Basto
1093 Lisboa Codex