

RADIOTERAPIA NO MELANOMA MALIGNO

- (1) DR. MATHIAS OCTÁVIO ROXO NOBRE
(2) DR. PAULO EDUARDO RIBEIRO DOS SANTOS NOVAES
(2) DR. JOÃO VICTOR SALVAJOLI

SUMÁRIO

Os autores fazem uma análise de 46 pacientes portadores de melanomas malignos cutâneos e de mucosa tratados no Departamento de Radioterapia do Hospital A.C. Camargo da Fundação Antonio Prudente — São Paulo — Brasil, no período de 1960 a 1973.

A Radioterapia foi empregada com finalidade radical em 9 pacientes, remissiva em 10 e como terapêutica adjuvante pré ou pós-operatória em 22 pacientes. Seis pacientes foram submetidos à hipofisectomia actínica.

Dos casos submetidos à radioterapia radical, um apresentou resposta completa, e 6 respostas parciais. Sete dos 10 casos tratados com intenção paliativa tiveram desaparecimento da sintomatologia que os levou a tratamento.

Consideram, em base do conflito constante da literatura clínica e da experimentação, que não se estabeleceu ainda conceito definitivo em relação à radiosensibilidade dos melanomas malignos.

Notam a diversidade da resposta à irradiação de um caso para outro, o que torna o prognóstico terapêutico local inseguro.

Concluem que o papel da radioterapia ainda não está perfeitamente estabelecido na abordagem terapêutica do melanoma maligno e que há necessidade de estudos prospectivos para se situar de forma cabal a radioterapia no tratamento desta afecção.

Trabalho realizado no Departamento de Radioterapia do Hospital A.C. Camargo da Fundação Antonio Prudente — São Paulo.

- (1) **Diretor do Departamento de Radioterapia do Hospital A.C. Camargo da Fundação Antonio Prudente (in memoriam).**
(2) **Residentes do Departamento de Radioterapia do Hospital A.C. Camargo da Fundação Antonio Prudente.**

SUMMARY

The Authors analyze 46 patients with cutaneous and mucous malignant melanoma treated in the Department of Radiotherapy of A.C. Camargo Hospital — Fundação Antonio Prudente — São Paulo — Brazil, from 1960 to 1973.

Radiotherapy was employed as a radical procedure in 9 patients, remissive in 10 and as an adjuvant pre or post-operative therapeutic in 22 patients.

Six patients were submitted to actinic hypophysectomy.

One out of the cases submitted to radical radiotherapy showed complete response and six partial response.

Seven out of the ten cases treated with paliative intention didn't show symptomatology after radiotherapy that led them to treatment.

Under the ever-existing conflict of the clinical literature and experimentation, the Authors find that there had not been established a definite concept concerning radiosensibility of malignant melanomas yet.

They analyze the different response to the radiation-therapy from one case to another, what makes the local prognostic safe.

They conclude that the role of radiotherapy has not been perfectly established in the therapeutic approach of malignant melanoma and that prospective studies are needed to situate radiotherapy in the treatment of this disease.

INTRODUÇÃO

No tratamento dos tumores malignos a participação das armas de tratamento tem variado com o tempo, em função do prestígio crescente ou decrescente de cada qual, baseado às vezes em fundamentos efetivos oriundos da prática metódica e estável, e às vezes em fatores transitórios, por exagero de conceituação tanto de crédito como de descrédito nas sucessivas fases, o que se dá sempre que a verdadeira, indiscutível terapêutica, que dê resultados seguros, não tenha sido encontrada.

O método mais satisfatório de tratamento do melanoma maligno ainda não está bem definido, embora a estirpação cirúrgica, nesta forma de câncer, seja o melhor método no presente.(1)

Generalizou-se o conceito de que o melanoma maligno é radioresistente,(7-4) e com isso foi a radioterapia relegada a um

piano secundário e por muitos até considerada contra-indicada. Há, contudo, evidência do contrário na literatura, demonstrando a radio-sensitividade destes tumores.(7)

Tumor maligno de patogenese ambígua e vária, de história clínica irregular, de classificação e estadiamento inseguros, apresenta também prognóstico terapêutico inseguro.

Não é verdadeira a afirmação de que o melanoma maligno seja, em todos os casos, resistente ao efeito das radiações.(4) Os Serviços de Radioterapia a quem é proporcionada a oportunidade de irradiar melanomas malignos em estados clínicos iniciais ou de participarem do tratamento em tempo hábil, chegam, por via da regra, à conclusão de que este tumor é, em muitos casos, sensível à irradiação(5-13-14) e mesmo controlável, em um número de casos apreciável com resultados os mais surpreendentes. O que não se conseguiu realmente foi fixar paradigmas de rádio-curabilidade, em fun-

ção das características clínicas, ou anátomo-patológicas desse tumor, que se apresenta rebelde a toda sistematização regular.

Nossa experiência tem demonstrado que há, sem dúvida, melanomas malignos bastante sensíveis à irradiação, geralmente já não rádio-curáveis, no estado avançado ou de disseminação em que nos são encaminhados.

Este fato assegura a posição de tratamento remissivo e sintomático da radioterapia nas formas em que a cirurgia é impraticável. Excluem-se as fases tumorais em que o único recurso indicado é o combate ao sofrimento e não o tratamento das lesões.

Este trabalho mostra a experiência do Departamento de Radioterapia do Hospital A.C. Camargo da Fundação Antonio Prudente, no tratamento do melanoma maligno e procura situar o papel da ação actínica na terapêutica destes tumores.

MATERIAL E MÉTODOS

De 1960 a 1973, 623 pacientes portadores de melanoma maligno das mais diferentes localizações foram tratados no Hospital A.C. Camargo da Fundação Antonio Prudente — São Paulo — Brasil.

Destes, 46 receberam radioterapia em alguma fase da sua terapêutica, o que mostra que o recurso à irradiação foi limitada a apenas 7,4% dos casos.

Trinta e um paciente eram do sexo masculino e 15 do sexo feminino. A idade média foi de 43 anos, com um mínimo de 7 e um máximo de 80 anos. Trinta e três pacientes apresentavam melanomas cutâneos e 13 de mucosa.

A distribuição dos casos de acordo com sua localização é dada na Tabela I.

TABELA I		
Localização		
Mucosa (13 casos)	Nasal	2 casos
	Oral	5 casos
	Órbita	6 casos
Cutâneo (33 casos)	Cabeça e Pescoço	9 casos
	Tronco	8 casos
	Membros	13 casos
	Metástase Axilar	3 casos

A radioterapia foi empregada com finalidade radical em 9 pacientes, como terapêutica adjuvante à cirurgia (pré e pós-operatória) em 22 pacientes e como tratamento sintomático em 10 pacientes. Seis pacientes foram submetidos a hipofisectomia actínica. (Tabela II)

TABELA II	
Finalidade da irradiação	
RADICAL	9
PRÉ-OPERATÓRIA	12
PÓS-OPERATÓRIA	10
PALIATIVA (SINTOMÁTICA)	10
HIPOFISECTOMIA ACTÍNICA	6

RESULTADOS

Dos 9 pacientes submetidos à irradiação com intenção radical, um (1/9), teve desaparecimento completo de sua lesão enquanto 6 pacientes (6/9) tiveram redução tumoral parcial. Dois pacientes não mostraram qualquer alteração do seu melanoma com a radioterapia.

Dez pacientes foram tratados com finalidade paliativa (sintomática) e destes, 7 (7/10) mostraram desaparecimento completo da sintomatologia básica que os afligia, enquanto em 3 pacientes (3/10) não houve qualquer alteração da sintomatologia com a terapêutica. (Tabela III).

TABELA III			
Resultados da irradiação			
	Melhora Parcial	Melhora Completa	Inalterado
RADICAL (9)	6	1	2
PALIATIVA (10)	—	7	3

A análise das recidivas no local irradiado naqueles pacientes submetidos à irradiação pós-operatória, mostrou apenas uma recidiva para 10 pacientes deste grupo. Quatro melanomas cutâneos e 5 melanomas de mucosa não mostraram o menor vestígio de recidiva tumoral após o tratamento irradiante

pós-cirúrgico, num período de tempo variável de 2 a 7 anos. (Tabela IV).

TABELA IV
Resultados da irradiação
pós-operatória

Recidiva no local irradiado

	Não	Sim
MELANOMA CUTÂNEO	4	1*
MUCOSA	5	

* Irradiado fora

Com relação à sobrevida, apenas 7 dos pacientes (7/46) encontravam-se livres da doença, 5 anos após o término da irradiação. (Tabela V).

conclusões definitivas acerca do papel da radioterapia na abordagem terapêutica dos melanomas malignos.

Várias estratégias são empregadas na tentativa de aumentar a efetividade terapêutica da radiação sem transgredir os limites de tolerância dos tecidos normais.(11)

Muitos recursos têm sido usados para este fim, incluindo o oxigênio hiperbárico,(17) radio-sensibilizadores químicos ou agentes protetivos e, correntemente, o uso de radiação de alto LET (Linear Energy Transfer), tais como neutrons, núcleos de hélio e mesons pi. (19) Outro recurso pode ser o uso de hipertemia em combinação com radiação convencional de baixo LET(11) ou o uso de isótopos radioativos por via endolinfática.(3)

Parece-nos bem estabelecido o valor da radioterapia no tratamento pós-operatório do melanoma ocular, com aumento das taxas de sobrevida em quase duas vezes, em

TABELA V

Sobrevida

	-de 1	1 a 2	2 a 3	3 a 4	4 a 5	+ de 5
	Ano	Anos	Anos	Anos	Anos	Anos
MUCOSA (13)	3	3	3	1		3*
PELE (33)	17	9	1	1	1	4**

* Xeroderma Pigmentosum

** Pálpebra

Seis casos foram submetidos à hipofisectomia actínica como única terapêutica, por se acreditar poder ser a hipófise um fator de manutenção tumoral, tendo em vista a influência dos hormônios hipofisários na célula melânica normal. Não houve qualquer modificação clínica nos melanomas tratados com esta técnica, tendo-se notado apenas diminuição de sintomatologia dolorosa, o que já é bem estabelecido com relação a esta terapêutica para outras formas de neoplasia.

DISCUSSÃO

O pequeno número de casos que compõem nosso material não nos permite tirar

relação aos casos não irradiados,(10-12-18) e no tratamento paliativo de metástases ósseas ou cerebrais(8) (Withers e Harter).

No entanto, as razões para a radio-resistência da célula melânica são ainda desconhecidas, podendo ser devida a diferenças fundamentais a nível celular, tais como a existência de um sistema de reparo extremamente eficiente, ou alteração na duração e ausência de uma fase particular do ciclo celular, normalmente presente em células não tumorais.(3-5-15).

De fato, muito pouco é conhecido de cinética celular e características de sobrevida de células de melanoma maligno humano.(3)

Temos, portanto, que considerar um estudo prospectivo, em randomização, como indispensável, antes que se afaste o recurso à radioterapia que já provou eficiência e que continua sendo usada com resultados remissivos nos casos mais avançados, mais graves e mais difíceis.

Creemos que o uso adequado da radiação é um recurso válido, de qual ainda há condições de maiores benefícios, desde que a

prática não se limite a sua indicação nos "casos perdidos".

Urge, portanto, a necessidade de **Clinical Trials** para se definir com segurança e de forma cabal a posição da radioterapia no tratamento do melanoma maligno.

É esta uma mensagem da radioterapia que julgamos deve se acrescentar ao trabalho dos cirurgiões, quimioterapeutas e da imunoterapia.

Referências Bibliográficas

- 1 — Ariel, I.M.: Results of Treating Malignant Melanoma Intralymphatically with Radioactive Isotopes. — *Surg. Gyn. Obst.*, 139: 726-730, 1974.
- 2 — Arma-Szlachet, M. et Al.: The X-Ray Treatment of Melanotic Precancerosis. Study of 88 Follow-up cases. — *Hautarzt* 21: 505-508, 1970.
- 3 — Barranco, S.C.; Romsdahl, M.M.; Humphray, R.M.: The Radiation Response of human malignant melanoma cells grown in vitro. — *Cancer Research* 31: 830-833, 1971.
- 4 — Creagan, E.T., Cupps, R.E., Ivina, J.C., Pritchard, D.J., Sim, F.H., Soule, E.H., Q'Fallon, J.R.: Adjuvant Radiation Therapy for Regional nodal metastases from malignant melanoma. — *Cancer*, 42: 2206 — 2210, 1978.
- 5 — Dewey, D.L.: The Radiosensitivity of melanoma cells in culture — *Br. J. of Radiology*, 44: 816-817, 1971.
- 6 — Dickson, R.J.: Malignant melanoma: a combined surgical and radiotherapeutic approach. — *Am. J. Roentgenol.*, 79: 1063 — 1070, 1958.
- 7 — Ehgrs, G., Batley, F., Kartha, M.: Radiotherapeutic management of malignant melanoma of the eye. — *Art. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.*, 123(3): 486-91, 1975.
- 8 — Hellriegel, W.: Radiation therapy of primary and metastatic melanoma. — *Ann. Ny Acad. Sci.*, 100: 131-141, 1963.
- 9 — Hendee, W.: Medical radiations physics — Year-Book Medical Publishers, 1970 pg. 372.
- 10 — Heydenreich, A.: Pigmented tumours of the conjunctiva. Also Critical remarks concerning radiotherapy. — *Acta ophtalmologica* 48: 369-382, 1970.
- 11 — Kim, J.H., Hahn, E.N., Tokita, N.: Combination Hyperthermia and Radiation therapy for cutaneous malignant melanoma. — *Cancer*, 41: 2143-2148, 1978.
- 12 — Lommatzsch, P. et al.: The effect of orbital irradiation on the survival rate of patients with choroidal melanoma. *Ophthalmologica* 173(1): 49-52, 1976.
- 13 — Pearson, D.: Radiotherapy in malignant melanoma. — *Proc. R. Soc. Med.*, 67: 96-97, 1974.
- 14 — Keitman, P.H.: Radiation therapy of malignant melanoma. — *Am. J. Roentgenol.*, 67: 286-293, 1952.
- 15 — Romsdahl, M.M., Hsu, T.C.: Establishment and biologic properties of human malignant melanoma cell lines grown in vitro. — *Surg. Forum*, 18: 78-79, 1967.
- 16 — Sanderman, T.F.: The Radical Treatment of Enlarged Lymph Nodes in Malignant melanoma. — *Am. J. Roentgenol.*, 97: 967-979, 1966.
- 17 — Sealy, R.; Hockly, L.; Shepstone, B.: The treatment of malignant melanoma with cobalt and hyperbaric oxygen. — *Clin. Radiol.*, 25: 211-215, 1974.
- 18 — Sobniski, J. et al.: Decrease mortality of patients with intranuclear Malignant melanoma after enucleation of the eyeball followed by orbit X-ray irradiation — *Polish Medical Journal* II: 1512-1516, 1972.
- 19 — Thomson, L.F., Smith, A.R., Humphrey, R.M.: The response of a human malignant melanoma cell line to high let radiation — *Radiology* 117: 155-158, 1975.