

RADIOTERAPIA NO MELANOMA: Há Lugar?

RADYOTHERAPY ON MELANOMA: Is there a place?

PAULO EDUARDO RIBEIRO DOS SANTOS NOVAES

*Tema apresentado no 10 Curso de Atualização no Tratamento do Câncer de Pele –
Hospital do Câncer AC Camargo – 21 a 23 de março de 2003*

Resumo

Melanoma é considerado tumor radio-resistente e o emprego de radioterapia no tratamento é controverso. Muitas questões sobre o seu uso ainda permanecem sem respostas e o objetivo desta revisão é apresentar as evidências mais recentes que suportam a utilização da radioterapia no tratamento da lesão primária, da metástase linfonodal e da metástase cerebral. Apesar da evidência radiobiológica demonstrar que o melanoma pode ser mais sensível à dose maior por fração, a experiência clínica não evidencia superioridade dos regimes hipofracionados. Conclui o autor que, apesar das controvérsias, há situações na prática diária em que a radioterapia deve ser considerada: No paciente idoso, com lesão localizada na face e no couro cabeludo, sem condições para cirurgia. Após linfadenectomia quando o número de gânglios comprometidos for maior do que dois, o tamanho exceder 4cm, houver invasão extra-capsular e as margens de ressecção forem exíguas. Na metástase cerebral isolada ou múltipla, menor de 4cm, em número inferior a três, a radio-cirurgia é benéfica e oferece aumento na sobrevida quando comparada à radioterapia cerebral total. Regimes hipo-fracionados, com frações de 6Gy, duas vezes por semana devem ser preferenciais, pelo valor social e baixo índice de complicações relatado.

Palavras chaves: Melanoma. Radioterapia. Câncer da pele. Fracionamento.

Keywords: Melanoma. Radiotherapy. Skin Neoplasms. Fractionation.

Médico Assistente do Departamento de Radioterapia do Hospital AC Camargo e Sociedade Portuguesa de Beneficência de Santos – Faculdade de Medicina da UNIMES

Endereço para correspondência: Hospital AC Camargo – Departamento de Radioterapia - Rua Professor Antonio Prudente 211 – São Paulo – SP - Tel & Fax: (011) 3272-9613 CEP: 01509-900 - Sociedade Portuguesa de Beneficência de Santos – Radioterapia - Rua Monsenhor Paula Rodrigues 300 – Santos – SP - Tel & Fax: (013) 3232.6627 - CEP: 11065-010

Introdução

Melanoma tem a reputação de ser tumor radio-resistente e a radioterapia não é habitualmente utilizada no seu tratamento. As experiências radiobiológica e clínica tem demonstrado, entretanto, que a resposta à radiação ionizante é muitas vezes similar à de outras neoplasias, tornando controverso o papel da radioterapia na terapêutica da enfermidade. Algumas questões ainda continuam a merecer uma resposta mais convincente: Qual o paciente que se beneficia com o emprego da radioterapia? Existe uma dose e um esquema de fracionamento que podem ser considerados ideais? Quais fatores prognósticos justificam a utilização de

radioterapia e qual a melhor forma de utilizá-la?

O objetivo desta revisão é apresentar as evidências mais recentes sobre o papel da radioterapia na abordagem terapêutica do melanoma cutâneo, destacando os estudos envolvendo o binômio: dose-fracionamento, e as indicações na lesão primária, na metástase linfonodal e na doença metastática cerebral.

Dose-Fracionamento

Experiências com culturas de linhagens de células de melanoma sugerem que este tipo de tumor apresenta maior radiosensibilidade quando são utilizadas frações de dose superior a 4Gy. Vários autores e estudos retrospectivos reportaram o sucesso de esquemas terapêuticos com doses diárias de 4Gy ou 5Gy. Katz¹³, em 1981 mostrou taxas de resposta de 29% com fração de dose < 4Gy versus 62% com fração de dose > 4Gy. Quatro anos mais tarde, o estudo dinamarquês, de Overgaard et al.¹⁷ não demonstrou diferença quando comparou 27Gy (9Gy x 3 frações - 2vezes/semana) com 40Gy (5Gy x 8 frações - 2vezes/semana). Konefal et al.¹⁴ em 1987, apresentaram resultados significativamente diferentes quando analisaram pacientes tratados com fração de dose menor ou maior de 5Gy. O índice de remissão completa foi de 9% para pacientes irradiados com menos de 5Gy/fração e de 50% quando a fração de dose foi superior a 5Gy (p=0,0006). Pyrhonen e Kajanti¹⁹, em 1992, estudaram a relação entre a dimensão da lesão e a dose, publicando taxa de resposta completa de 78% para tumores menores de 2cm tratados com 40Gy, em oito frações de 5Gy, duas vezes/semana, usando elétrons. Para lesões entre 4-7cm o índice de remissão completa foi de apenas 20%. Apesar dos resultados favoráveis com esquemas hipofracionados, sua superioridade só poderia ser admitida a partir de estudo comparativo com o fracionamento convencional. O resultado do protocolo RTOG 83-05, publicado por Sause et al.²⁰ em 1991, dirimiu esta dúvida. Nesse estudo prospectivo e randomizado, 62 pacientes foram submetidos à radioterapia hipofracionada (32Gy em 4 frações de 8Gy, administradas 2vezes/semana) e comparados a 64 outros tratados com fracionamento convencional (50Gy em 20 frações de 2,5Gy, administradas

5vezes/semana). Os resultados de ambos grupos foram similares em termos de controle local e sobrevida.

Das publicações da década de 80 e início dos anos 90, pode-se concluir, que apesar da experiência radiobiológica demonstrar que as células do melanoma têm grande capacidade de reparo e que podem ser mais sensíveis a doses maiores por fração, os estudos clínicos não evidenciaram superioridade dos regimes hipofracionados sobre o fracionamento convencional.

Radioterapia do tumor primário

A excisão cirúrgica com margem de segurança constitui o tratamento padrão para o melanoma cutâneo primário. As publicações envolvendo a radioterapia na lesão primária são escassas, mas dois relatos recentes suportam seu uso, em algumas situações clínicas. Suter e Fuhrmann²¹, apresentaram em 1991 a experiência da escola Alemã comparando os resultados da radioterapia aos da cirurgia em pacientes idosos, com melanomas da face e do couro cabeludo. Num estudo retrospectivo, os pacientes foram tratados com raios X superficiais, com frações de dose de 3,5-5Gy, por três a seis vezes/semana. A dose final foi de 80Gy para as lesões invasivas e 70Gy para os melanomas "in situ". Os resultados de controle local foram iguais aos obtidos com cirurgia, destacando os autores que a presença de pigmentação residual na área irradiada pode ser notada até um ano após radioterapia

Também é similar a experiência Suíça, reportada por Farshad et al.⁸ em 2002, envolvendo 101 pacientes portadores de lentigo maligna e lentigo maligna melanoma, a maior parte (90%) localizados na face. Publicaram os autores, com uma média de seguimento de 8 anos, taxa de recorrência de 7% e o tempo médio para recorrência de 45,6 meses.

Fica, portanto, bem caracterizado, um grupo muito particular de pacientes, para o qual a radioterapia pode constituir uma alternativa à cirurgia.

Radioterapia na Metástase Linfonodal

Melanoma metastático para linfonodos regionais tem sobrevida pobre. Conforme publicação do final da década de 70 esta é da ordem de 10%, destacando que

75% dos pacientes com recidiva após linfadenectomia morrem em um ano⁶. Estudos retrospectivos demonstram diminuição das taxas de recidivas loco-regionais, em pacientes submetidos à radioterapia após linfadenectomia, fazendo com que a radioterapia adjuvante tenha apresentado renovado interesse nos últimos anos^{3,5,9,10}. A tabela 1 apresenta uma coletânea de várias séries publicadas por diferentes autores, demonstrando cerca de 10% de recidiva linfonodal em pacientes submetidos a vários esquemas de radioterapia após linfadenectomia.

Buzaid et al.⁴ em 1995, apresentaram a experiência do M. D. Anderson Cancer Center em 800 pacientes tratados por melanoma, dos quais 442 foram elegíveis. Análise multivariada demonstrou que o número de linfonodos positivos ($p < 0,001$), a idade ($p < 0,001$), a espessura do tumor ($p < 0,001$) constituíram fatores prognósticos significativos. Análise retrospectiva de 89 pacientes de alto risco submetidos à radioterapia adjuvante após linfadenectomia axilar, na mesma instituição, foi publicada por Ballo et al.¹ em 2002. Foram considerados de "alto risco" os pacientes com uma ou mais das seguintes características: linfonodo > 3cm (34 pacientes), linfonodo > 4cm (44 pacientes), envolvimento extra-capsular (69 pacientes), linfonodo recidivado (23 pacientes) ou múltiplos linfonodos comprometidos (77 pacientes). O emprego de radioterapia adjuvante (30Gy, em cinco frações de 6Gy, duas vezes/semana) resultou em taxas de controle local de 87%, sobrevida em cinco anos de 50% e sobrevida livre de metástases de 49%. Os fatores que tiveram influência negativa no controle local foram: tamanho tumoral maior do que 6cm (72% x 92%) ($p=0,02$), primário desconhecido (74% x 93%) ($p=0,02$), tempo de aparecimento do linfonodo inferior a 18 meses do tratamento da lesão primária (84% x 100%) ($p=0,04$) e espessura de Breslow maior de 4mm (80% x 96%) ($p=0,04$).

Quase todas as séries, sobre radioterapia adjuvante pós-linfadenectomia mostram melhora das taxas de controle regional (7-14%) quando comparadas com cirurgia isolada (14-57%). Apesar da ausência de impacto na sobrevida, pela alta incidência de recaída à distância, há evidente melhora na qualidade de vida pelo menor índice de recorrências locais. Pacientes com

volume tumoral maior de 4cm, múltiplos linfonodos envolvidos e com evidência de extensão extra capsular constituem um grupo de risco para recidiva local e candidatos potenciais a radioterapia adjuvante. Diante dos resultados similares entre os fracionamentos convencionais e os hipofracionados, parece que estes são preferenciais e devem ser estimulados, pelo valor social (necessidade que o paciente compareça poucas vezes para radioterapia), baixo índice de complicações relatadas e tendência na literatura. Apesar das controvérsias com relação a um programa ideal, parece razoável sugerir 30Gy, em cinco frações de 6Gy, duas vezes/semana para os casos operados com margens negativas ao exame anatomo-patológico e 36Gy, em seis frações de 6Gy, duas vezes/semana para os casos com margens exíguas. Merece atenção especial a associação de radioterapia adjuvante e interferon alfa 2B pelo risco aumentado de toxicidade, conforme relato de Hazard et al.¹² 2002.

Melanoma Metastático Cerebral

Metástases cerebrais ocorrem em cerca de 50% dos pacientes com melanoma avançado e em 15 a 20% destes pacientes é o primeiro local de recaída⁷. O tratamento sistêmico com quimioterapia traz pequeno benefício, pelo aporte deficiente de fármacos ao SNC. Novos agentes, como a temozolamida, vêm despertando interesse, estão sendo investigados e incorporados à prática clínica, mas os resultados ainda são muito preliminares para conclusões definitivas¹⁶. O tratamento preferencial para as lesões múltiplas e volumosas é a irradiação cerebral total. A sobrevida média global situa-se em torno de quatro meses e varia com a classe RPA (Recursive Partitioning Analysis) do RTOG (Radiation Therapy Oncology Group). Pacientes classe I exibem sobrevida média de 10 meses, classe II, 5,9 meses e classe III, 1,8 meses². A ressecção cirúrgica da metástase cerebral isolada, seguida ou não de radioterapia, prolonga a sobrevida¹⁵ e mais recentemente, a radio-cirurgia vem se tornando opção atraente para pacientes selecionados^{11,18,22}. As experiências de Gonzalez-Martinez et al.¹¹ e Petrovich et al.¹⁸ ambas publicadas em 2002, mostraram aumento na sobrevida com a associação de radio-cirurgia e irradiação cerebral total. Pacientes com lesões solitárias ou múltiplas em número

Tabela 1 - Recidiva linfonodal em pacientes submetidos à radioterapia adjuvante após linfadenectomia (adaptado da ref. 9)

Autor	no pacientes	% recidiva
Ang	174	11
O'Brien	45	7
Shen	21	14
Corry	42	10
Stevens	139	11
Davis	150	9
Burmeister	26	12
Todos	597	10,5

inferior ou igual a três, com diâmetro menor de 4cm e índice de Karnofsky superior a 70 apresentaram sobrevida mediana de 6 a 8 meses, com radio-cirurgia na dose média de 16Gy (15-20Gy), em uma única fração. É segura a associação de radioterapia cerebral e temozolamida, na experiência de Margolin et al.¹⁶. mas o efeito terapêutico é baixo.

Conclusões

Apesar das inúmeras controvérsias, há situações para as quais a radioterapia pode constituir terapêutica a ser considerada no melanoma:

1. Como opção à cirurgia no paciente idoso, com lesão superficial da face e do couro cabeludo, sem condições clínicas para anestesia.
2. Como tratamento adjuvante pós-linfadenectomia quando o número de linfonodos comprometidos for maior que dois, o tamanho linfonodal exceder 4cm, houver evidência de invasão extra-capsular e as margens de ressecção forem exíguas.
3. O melhor momento para o emprego de radioterapia é na enfermidade subclínica. Embora não tenha impacto na sobrevida, concorre para a melhora da qualidade de vida, pela redução das recidivas locais.
4. Regimes hipofracionados, utilizando frações de dose de 6Gy, devem ser considerados preferenciais, pelo valor social e baixo índice de complicações.

Sugere-se a realização de um estudo colaborativo brasileiro, multi-institucional, sob a coordenação científica do Grupo Brasileiro de Melanoma e da Sociedade Brasileira de Radioterapia, para aferir, em nosso meio, o valor da radioterapia adjuvante após linfadenectomia no melanoma.

Summary

Melanoma is considered a radio-resistant tumor and radiotherapy plays a controversial role on treatment. Many questions about melanoma have no answers yet and this review presents the recent evidences of radiotherapy on treatment of the primary tumor, lymph node and cerebral metastases. Although the radio-biologic evidence shows melanoma may be more sensitive to large dose/fraction, the clinical studies do not present the hypo-fractionation superiority. The author concludes that there are situations on diary practice where radiotherapy may be considered: On the elderly patient, with face and scalp superficial tumors, with no condition for surgery. After lymph node dissection with two or more positive nodes, the node size higher than 4cm, the presence of extra capsular invasion and the surgical margin inadequate. On isolated or multiple cerebral metastases, lower than 4cm size, number lower than 3, radio-surgery is beneficial and increases survival when compared to the whole brain irradiation. Hypo-fractionation regimes, with 6Gy daily fraction, twice a week may be preferential by the social value and reported low complication rate.

Referências Bibliográficas

1. Ballo MT, Strom EA, Zagars GK, et al. Adjuvant irradiation for axillary metastases from malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:964-72.
2. Buchsbaum JC, Suh JH, Lee SY, Chidel MA, Greskovich JF, Bennett GH. Survival by radiation therapy oncology group recursive partitioning analysis class and treatment modality in patients with brain metastases from malignant melanoma: a retrospective study. *Cancer* 2002; 94:2265-72.
3. Burmeister BH, Smithers BM, Davis S, et al. Radiation therapy following nodal surgery for melanoma: an analysis of late toxicity. *ANZJ Surg* 2002; 72:344-8.
4. Buzaid AC, Tinoco LA, Jendiroba D, et al. Prognostic value of size of lymph node metastases in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 1995; 13:2361-8.
5. Cooper JS, Chang WS, Oratz R, Shapiro RL, Roses DF. Elective radiation therapy for high-risk malignant melanomas. *Cancer J* 2001; 7:498-502.
6. Creagan ET, Cupps RE, Ivins JC, et al. Adjuvant radiation therapy for regional nodal metastases from malignant melanoma: a randomized, prospective study. *Cancer* 1978; 42:2206-10.
7. Douglas JC, Margolin K. The treatment of brain metastases from malignant melanoma. *Semin Oncol* 2002; 29:518-24.
8. Farshad A, Burg G, Panizzon R, Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft x-rays. *Br J Dermatol* 2002; 146:1042-6.
9. Fife K, Thompson JF. Lymph-node metastases in patients with melanoma: what is the optimum management? *Lancet Oncol* 2001; 2:614-21.
10. Gibbs P, Robinson WA, Pearlman N, Raben D, Walsh P, Gonzalez R. Management of primary cutaneous melanoma of the head and neck: the University of Colorado experience and a review of the literature. *J Surg Oncol* 2001; 77:179-85.
11. Gonzalez-Martinez J, Hernandez L, Zamorano I, et al. Gamma knife radiosurgery for intracranial metastatic melanoma: a 6-year experience. *J Neurosurg* 2002; 97:494-8.
12. Hazard LJ, Sause WT, Noyes RD. Combined adjuvant radiation and interferon-alpha 2B therapy in high-risk melanoma patients: the potential for increased radiation toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:796-800.
13. Katz HR. The results of different fractionation schemes in the palliative irradiation of metastatic melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7:907-11.
14. Konefal JB, Emani B, Pilepich MV. Malignant melanoma: analysis of dose fractionation in radiation therapy. *Radiology* 1987; 164: 607-10.
15. Konstadoulakis MM, Messaris E, Zografos G, Androulakis G, Karakousis C. Prognostic factors in malignant melanoma patients with solitary or multiple brain metastases: Is there a role for surgery? *J Neurosurg Sci* 2000; 44:211-8.
16. Margolin K, Atkins B, Thompson A, et al. Temozolomide and whole brain irradiation in melanoma metastatic to the brain: a phase II trial of the Cytokine Working Group. *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128:214-8.
17. Overgaard J, von der Maase H, Overgaard M. A randomized study comparing two high-dose per fraction radiation schedules in recurrent or metastatic malignant melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11:1837-9.
18. Petrovich Z, Yu C, Giannotta SL, O'Day S, Apuzzo ML. Survival and pattern of failure in brain metastasis treated with stereotactic gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg* 2002; 97:499-506.
19. Pyrhonen SO, Kajanti MJ. The use of large fractions in radiotherapy for malignant melanoma. *Radiother Oncol* 1992; 24:195-7.
20. Sause WT, Cooper JS, Rush S, et al. Fraction size in external beam radiation therapy in the treatment of melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20:429-32.
21. Suter L, Fuhrmann D. Radiotherapy of malignant melanoma of the skin. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2001; 90:397-402.
22. Yu C, Chen JC, Apuzzo ML, et al. Metastatic melanoma to the brain: prognostic factors after gamma knife radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:1277-87.