

Melanoma de coróide: estudo de sobrevida Enucleação simples x Enucleação com radioterapia prévia

*Choroidal melanoma: cumulative survival
Enucleation x enucleation plus previous radiotherapy*

Martha Maria Motono Chojniak ⁽¹⁾
João Victor Salvajoli ⁽²⁾
Leda Buazar Saba ⁽³⁾
Maristela Amaral Palazzi ⁽¹⁾
Maria Alice F. Freitas ⁽¹⁾
Rosângela Mendonça ⁽¹⁾
José Carlos Gouvêa Pacheco ⁽¹⁾
Clélia Maria Erwenne ⁽⁴⁾

RESUMO

Os autores estudam a sobrevida atuarial de 62 pacientes portadores de melanoma de coróide de tamanho grande. Em 29 foi realizado tratamento apenas por enucleação. Nos 33 restantes a enucleação foi precedida de radioterapia por feixe externo (2.000 cGy). O resultado da sobrevida foi melhor no grupo tratado por enucleação simples com significância estatística.

Palavras chave: Melanoma de Coróide; Enucleação; Radioterapia.

INTRODUÇÃO

A despeito da existência, em nossos dias, de várias modalidades terapêuticas conservadoras para olhos portadores de melanoma de coróide, e das controvérsias levantadas por Zimmerman ¹⁴, em 1978, quanto à enucleação como meio de disseminação desses tumores, esse método cirúrgico continua sendo o tratamento de escolha sempre que encontramos olhos com melanomas grandes (mais de 15mm em um diâmetro basal e/ou mais de 5 mm de espessura). ¹³. Está em andamento em 28 centros oftalmológicos da América do Norte o protocolo "COMS" (Collaborative ocular melanoma study), que visa melhorar os resultados da sobrevida e conservação do globo ocular nesta doença. Para os melanomas de tamanho grande este protocolo preconiza randomizar os pacientes em 2 grupos: enucleação simples e enucleação precedida de radioterapia por feixe externo (2.000 cGy) sobre o olho afetado. A radioterapia pré-cirúrgica como intuito esterilizar o tumor diminuindo o potencial reprodutivo das células tumorais que even-

tualmente fossem disseminadas durante o ato cirúrgico, reduzindo o número de células viáveis abaixo do necessário para reiniciar o crescimento tumoral ^{3,11,12}.

Os Serviços de Oftalmologia e Radioterapia do Hospital A.C. Camargo da Fundação Antonio Prudente, em São Paulo, introduziram este esquema de tratamento a partir de 1983. O objetivo deste trabalho é avaliar a sobrevida dos pacientes portadores de melanomas de coróide grandes tratados por enucleação simples ou por enucleação precedida de radioterapia.

MATERIAL E MÉTODO

Foram avaliados através de análise retrospectiva os prontuários de 62 pacientes sequenciais portadores de melanomas de coróide grandes, atendidos no período de janeiro de 1981 a dezembro de 1992. O diagnóstico oftalmológico foi inferido por oftalmoscopia indireta acompanhada de ultrassonografia e angiofluoresceinografia sempre que necessário. Nenhum olho foi submetido à biópsia. O diagnóstico e a medida do tamanho do tu-

Trabalho realizado no Hospital A.C. Camargo, Fundação Antonio Prudente/São Paulo.

⁽¹⁾ Oftalmologista-Titular do Serviço de Oftalmologista.

⁽²⁾ Radioterapeuta-Titular do Serviço de Radioterapia.

⁽³⁾ Patologista-Pesquisadora do Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer.

⁽⁴⁾ Oftalmologista-Titular e Chefe do Serviço de Oftalmologia.

Endereço para correspondência: Martha M. M. Chojniak - Rua Antonio Bicudo, 365, cj. 2 - 05418-010 - São Paulo, SP. - Fax: (011) 211-1265.

mor foram confirmados no exame anátomo-patológico da peça cirúrgica. A cirurgia foi sempre realizada sob anestesia geral, por oftalmologista experiente, utilizando-se a técnica clássica de Arruga¹. Todos os pacientes submeteram-se à avaliação clínica pré-operatória com resultado negativo quanto à pesquisa de metástases sistêmicas.

Os pacientes tratados anteriormente a 1983 foram submetidos apenas à enucleação. A partir dessa data foi rotina a radioterapia prévia à enucleação e somente alguns pacientes, por motivos particulares, alheios à condição do tumor, foram enucleados sem essa conduta.

Nos casos irradiados utilizou-se um acelerador linear de 4meV em campo direto localizado sobre a órbita na dose total de 2.000 cGy em 5 sessões diárias consecutivas de 400 cGy, calculados a 4 cm de profundidade.

As análises de sobrevida foram realizadas com o programa KMSURV². Para avaliação das diferenças quanto à distribuição de sobrevidas nos 2 grupos adotou-se o teste de Mantel-Cox⁸. Valores exatos de P foram obtidos através do cálculo da área residual utilizando-se a distribuição do quiquadrado.

RESULTADOS

A Tabela 1 sumaria as características clínicas e histológicas dos pacientes deste estudo.

O grupo submetido à enucleação simples (ENU) era composto de 15 homens e 14 mulheres, sendo 27 brancos e 2 pardos. A idade ao diagnóstico variou dos 6 aos 87 anos (média 51,42 anos). O tamanho médio dos tumores era de 13,3 mm maior diâmetro basal (variação de 7 a 20 mm) e 10,2 mm de espessura (variação de 0,3 a 15 mm). Quanto ao tipo histológico eram 9 fusiformes, 3 epitelióides, 12 mistos; em 5 não havia especificação sobre o tipo celular. O tempo mínimo de seguimento dos pacientes foi 6 meses e o

TABELA 1
 Características clínicas e histológicas dos portadores de melanoma de coróide de acordo com o tratamento efetuado.
 n = 62

	Grupo Controle (ENU) n = 29	Grupo Tratado (RXT + ENU) n = 33
Sexo	15 M/ 14 F	16 M/ 17 F
Raça	27 B/2 Pdo	31 B/2 Pdo
Idade	51,4 a (06-87)	55,8 a (22-72)
Diâmetro basal	13,3 mm (7-20)	15,4 mm (8-23)
Espessura	10,2 mm (0,3-15)	10,21 mm (6-15)
Histologia	9F/ 3E/ 12M/ 5NE	7F/ 2E/ 23M/ 1NE
Follow-up	6 - 155 m	6 - 110 m

máximo 155 meses. Ao final deste período, 18 pacientes estavam vivos sem doença (62,1%); 1 estava vivo com doença metastática em atividade (3,5%); 6 tiveram óbito por doença metastática (20,1%) e 4 estavam perdidos de vista (13,8%). A curva de sobrevida atuarial (Fig. 1) mostrou queda progressiva a partir dos 13 meses de seguimento, estabilizando-se em 52% nos 110 meses de seguimento (sobrevida em 155 meses).

O grupo que recebeu radioterapia prévia à enucleação (RXT + ENU) tinha 16 homens e 17 mulheres, sendo 31 brancos e 2 pardos. A idade ao diagnóstico variou de 22 a 72 anos (média 55,87 anos). O intervalo de tempo decorrido entre o término da radioterapia e a enucleação variou de 4 a 20 dias em 21 pacientes. Nos restantes o intervalo foi de até 55 dias, sendo em 2 pacientes de 300 e 560 dias. Estes pacientes se recusaram a enuclear na época indicada. A relação entre o intervalo de tempo decorrido entre o término da irradiação/cirurgia e a

frequência de óbitos ou doença metastática pode ser observada à Tabela 2.

O tamanho médio dos tumores de 15,44 mm no maior diâmetro basal (variação de 8 a 23 mm) e 10,21 mm de espessura (variação de 6,0 a 15 mm). Quanto ao tipo histológico eram 7 fusiformes, 2 epitelióides e 23 mistos; em 1 não havia esta especificação. O tempo de seguimento dos pacientes foi de no mínimo 6 meses e no máximo 110 meses. Ao final desse período, 19 pacientes estavam vivos sem doença (57,6%); 2 estavam vivos com doença metastática em atividade (6,1%); 8 tiveram óbito pela doença (24,3%); e 4 estavam perdidos de vista (12,1%). A curva de sobrevida atuarial (Fig. 1)

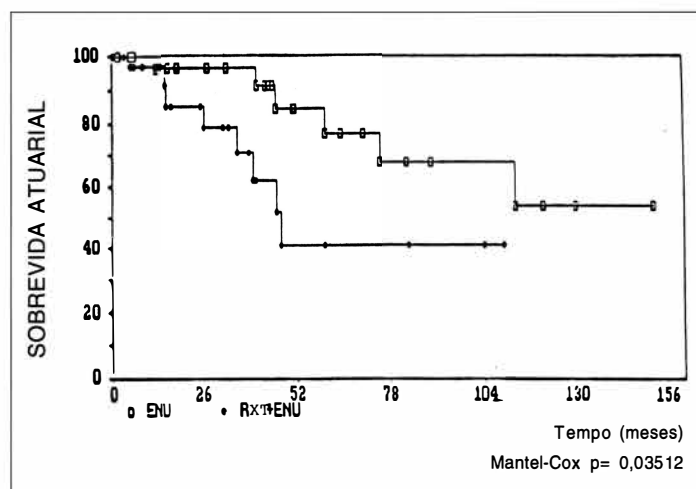


Fig. 1 - Sobrevida atuarial em portadores de melanoma de coróide grande, submetidos à enucleação precedida de radioterapia.

mostra queda progressiva a partir dos 5 meses de seguimento com estabilização a partir dos 48 meses em 40% (sobrevida em 110 meses).

A sobrevida foi melhor no grupo não irradiado (Mantel-Cox $p = 0,3512 < (0,05)$).

DISCUSSÃO

Estudos "in vitro" mostram que a radioterapia em células de melanoma compromete sua viabilidade em cultura^{5,7}. Em experiências com animais a radioterapia prévia atuou de forma benéfica na cura cirúrgica do tumor e na taxa de sobrevida¹². Estes trabalhos sugerem que a eficácia da radioterapia prévia é dependente da radiosensibilidade das células tumorais; esta é uma variável intimamente relacionada à oxigenação dos tecidos e depende de se encontrar a dose de radiação ótima e o fracionamento adequado para cada tipo de tumor. O intervalo de tempo entre o término da radioterapia e a cirurgia deve ser estimado de forma a impedir um aumento da radioresistência e/ou repopulação de células tumorais.

Nesta amostra a dose de radiação foi a preconizada pelo COMS e o tempo decorrido entre o término da radioterapia e a enucleação foi bastante heterogêneo. Este intervalo, programado para até 20 dias após o término da irradiação, por se adequar às condições de trabalho em nosso meio (por ex., disponibilidade de leito cirúrgico), excedeu em alguns pacientes por problemas de ordem cultural, como por exemplo, recusa em operar na expectativa de um resultado curativo da radioterapia, apesar de esclarecidos sobre os propósitos iniciais do uso dessa abordagem. Este fato permitiu observar nesta amostra que a frequência de óbitos e/ou doença metastática foi diretamente proporcional ao aumento desse intervalo (Tabela 2).

Em relação ao tamanho do tumor tem sido referida sobrevida em 20

TABELA 2

Frequência de óbitos ou doença metastática em relação a intervalo de tempo (ΔT) decorrido entre o término da irradiação e a cirurgia.

ΔT (dias)	Óbitos ou doença metastática (%)	Total
0-10 (dias)	2 (22,2)	9
11-20	3 (25,0)	12
21-30	- (0,0)	4
31-40	2 (50,0)	4
> 40	3 (75,0)	4
Total	10 (30,3)	33

anos de 80% para os pequenos e 40% para os grandes sem uso de radioterapia prévia⁶. MIGDAL, C.¹⁰ mostra valores de sobrevida em 32 anos de seguimento estimados em 80% para o total de pacientes enucleados. Para tumores pequenos e em polo posterior esta sobrevida foi de 100% enquanto que para os grandes foi de aproximadamente 50% para o mesmo período.

CHAR, D. et al⁴ avaliam 2 grupos de pacientes, enucleados apenas e enucleados pós radioterapia por feixe externo (2.000 cGy). O tempo decorrido entre o término da radioterapia e a cirurgia foi de 24 a 72 horas. A sobrevida no grupo não irradiado foi de aproximadamente 60% em 100 meses e de 40% em 60 meses no grupo que recebeu radioterapia prévia.

Apesar das diferenças de intervalo de tempo entre a radioterapia e a cirurgia ocorrida neste estudo em relação aos de outros autores, os resultados por nós observados quanto à sobrevida dos pacientes irradiados foram semelhantes aos de CHAR. no grupo não irradiado, os valores foram muito próximos daqueles observados por MIGDAL.

Em relação à distribuição dos pacientes tratados por radioterapia e aos controles (não irradiados), CHAR acha possível ter havido indicação de radioterapia prévia nos tumores de aspecto mais agressivo, na sua amostra. Em nossa amostra, este fato possivelmente não aconteceu. Houve alteração

da rotina de tratamento com introdução de radioterapia prévia em 1983. Este fato dividiu os pacientes em 2 grupos bastante semelhantes apesar de não ter havido uma randomização verdadeira.

Os resultados obtidos por CHAR, D.⁴ e o presente estudo são questionáveis por analisarem grupos não randomizados e somente o grupo irradiado no trabalho de CHAR, ter sido prospectivo. Esse autor considera difícil explicar por que motivos a irradiação pré-enucleação poderia facilitar o aumento da incidência da doença metastática; talvez haja quebra dos mecanismos de equilíbrio entre o tumor e hospedeiro. A vasodilatação inicial provocada pela irradiação poderia ser outro fator de facilitação da disseminação de células a partir do tumor, que, teoricamente, deveriam estar inviáveis. Com relação a esta hipótese, MELAMED e col⁹ comprovaram alterações vasculares e presença de êmbolos de células tumorais de aspecto involutivo, em estudo anátomo-patológico de melanomas irradiados (tumefação, vacuolização nuclear, cromatólise).

A presença de micrometástases não detectáveis ao diagnóstico poderia explicar a falta de benefício com a radioterapia prévia. Estudos com anticorpos monoclonais têm sido desenvolvidos nesse sentido, porém, no momento, não há um teste clínico-laboratorial de rotina para diagnóstico dessa condição.

Concluindo, apesar de acreditarmos que devemos aguardar os resultados do COMS para escolher com segurança o melhor método terapêutico para o tratamento do melanoma de coróide, a radioterapia prévia à enucleação deve ser feita com reservas pois as sobrevidas observadas foram menores em números absolutos e na precocidade do óbito nos pacientes previamente irradiados.

A frequência de óbitos aumentou com o aumento do intervalo de tempo

entre o término da irradiação e a enucleação.

A sobrevida atuarial desta amostra em 5 anos, considerando-se o total de pacientes tratados, foi ligeiramente superior a 40%.

AGRADECIMENTO

À Raimunda Nonata Pereira, do Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer, pelo suporte de informática na análise de sobrevida.

P.S. - *Este é o último trabalho em que tivemos o privilégio da colaboração do Prof. Dr. José Carlos Gouvêa Pacheco, falecido em 03.03.94.*

SUMMARY

The authors evaluate the life table analysis of 62 patients with large choroidal melanoma. Among these, 29 were submitted only to enucleation. In the remaining 33 the

external beam radiation therapy (2.000 cGy) was employed previously to the enucleation. The survival analysis showed a better statistically significant result in the group submitted exclusively to enucleation.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARRUGA, H. - Enucleação do globo in Cirurgia Ocular, pg. 779 - Salvat Editores, S.A. - Barcelona, 1946.
2. CAMPOS FILHO, N.; FRANCO, E.L.; - KMSURV - Análise univariada de dados de sobrevivência em microcomputador baseado no sistema MS-DOS. Anais do 1º Congresso Brasileiro de Informática em Saúde. Campinas, 1986, p. 105.
3. CHAR, D. H. & PHILLIPS, T. L. - The potential for adjuvant Radiotherapy in choroidal melanoma. *Arch. Ophthalmol.*, **100**: 257-258, 1982.
4. CHAR, D. H.; PHILLIPS, T. L.; ANDEJESKI, Y.; CRAWFORD, J. B.; KROLL, S. - Failure of Preenucleation Radiation to Decrease Uveal Melanoma Mortality. *Am. J. Ophthalmol.*, **106**: 21-25, 1988.
5. CHAR, D. H. - Current Treatment and Trials in Uveal Melanoma. *Oncology*, **3(9)**: 113-120, 1989.
6. GAMEL, J.W.; McLEAN, I.W.; GREENBERG, R.A. - Interval-by-interval Cox-Model analysis of 3.680 cases of intraocular melanoma shows a

decline in the Prognostic value of size and cell type over time after tumor excision. *Cancer*, vol. 61, 3: 574-579, 1988.

7. KENNEALLY, C. Z.; FARBER, M. G.; SMITH, M. E.; DEVINEMI, R. - In vitro melanoma cell growth after preenucleation radiation therapy. *Arch. Ophthalmol.*, **106**: 223-224, 1988.
8. MANTEL, N. - Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother. Rep.*, **50**: 163-170, 1966.
9. MELAMED & Col. - Radioterapia pré-operatória nos melanomas da coróide. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, vol. XLVI, nº 3, 1987.
10. MIGDAL, C. - Effect of the method of enucleation on the prognosis of choroidal melanoma. *British Journal Ophthalmology*, **67**: 385-388, 1983.
11. POWERS, W. E. & TOLMACH, L. J. - Pre-operative radiation therapy biological basis and experimental investigation. *Nature* **201**:272-273, 1964.
12. POWERS, W.E. & PALMER, L.A. - Biologic Basis of pre-operative radiation treatment. *Radiology*, **102**, 1:176-192, 1968.
13. SHIELDS, J.A. - Management of posterior uveal melanoma in Shields and Shields - Tumours of the eye. W. B. Saunders, 1992, pg. 171-205.
14. ZIMMERMAN, L.E.; McLEAN, I.W.; FOSTER, W.D. - Does enucleation of the eye containing malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumor cells? *Brit. J. Ophthalmol.* **62**:420-425, 1978.

PROGRAME-SE DESDE JÁ

XXVIII CONGRESSO BRASILEIRO DE OFTALMOLOGIA

SALVADOR - BAHIA

05-08 DE SETEMBRO DE 1995

CENTRO DE CONVENÇÕES DA BAHIA

INFORMAÇÕES:

INTERLINK - CONSULTORIA E EVENTOS LTDA.

AV. PRINCESA ISABEL, 573-B - 40130-030 - SALVADOR - BAHIA

TELS.: (071) 247-2727 / 235-2284 - FAX: (071) 245-5633