

EFEITO ABCOPAL DA RADIOTERAPIA EM MONOTERAPIA EM DOENTE COM MELANOMA MALIGNO METASTÁTICO: UM RELATO DE CASO

Catarina Martins Silva¹, Carlos Fardilha^{1, 2}, Diana Freitas³, Graça Fonseca^{1, 2}, Manuel Louro¹, Paulo Costa^{1, 2}

¹Serviço de Radioncologia do Hospital de Braga, ²Serviço de Radioncologia do Instituto CUF Porto – Júlio Teixeira SA, ³Serviço de Oncologia do Hospital Privado de Braga



ENCONTROS 2019
da PRIMAVERA ONCOLOGIA
ONCOLOGY spring meeting

Introdução

A Radioterapia tem sido considerada valiosa para o controlo e erradicação de focos locais em vários tumores malignos. Contudo, há cada vez mais interesse no efeito sistémico que a mesma pode ter, nomeadamente o efeito abscopal, isto é, a capacidade da Radioterapia administrada localmente poder desencadear efeitos antitumorais à distância em lesões metastáticas não irradiadas. Este conceito foi relatado pela primeira vez por R.H. Mole em 1953, sendo que nas últimas décadas tem sido elucidado pelo trabalho de vários investigadores, como Formenti e Demaria, que mostraram que este processo é provavelmente mediado pelo sistema imunológico, na medida em que a irradiação de uma lesão provoca o aumento da libertação de antígeno tumoral e da sua apresentação às células T, aumentando posteriormente a resposta imunológica (Fig. 1). Contudo, o efeito abscopal decorrente da radiação convencional tem sido esparsamente relatado. Uma revisão recente de casos clínicos que relatam um efeito abscopal após a utilização da Radioterapia mostrou que a maioria dos casos relatados ocorreu em tumores imunogénicos, como carcinoma de células renais, melanoma (Tabela 1) e carcinoma hepatocelular e tratados concomitantemente com imunoterapia. Neste trabalho apresentamos um caso representativo deste efeito, com o objetivo de colmatar a baixa frequência de relatos na literatura sobre o mesmo.

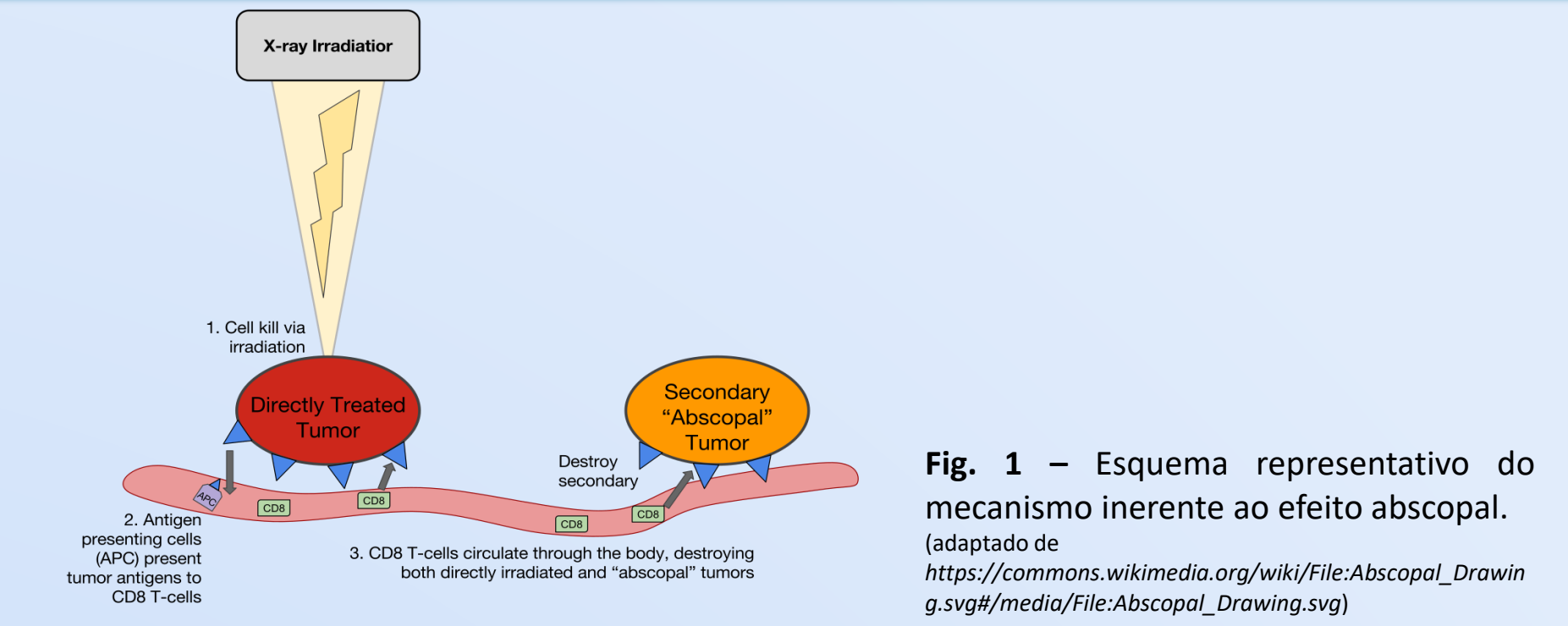


Fig. 1 – Esquema representativo do mecanismo inerente ao efeito abscopal. (adaptado de https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Abscopal_Drawing.svg#/media/File:Abscopal_Drawing.svg)

Histopathology	Study	Age	Gender	Site treated	Radiation used	Technique	Total dose (Gy)	Dose/fraction or duration
Melanoma	Kingsley ¹¹	28	M	Inguinal and pelvic lymph nodes	Fast Neutron	NA	14.4	1.2 Gy
Melanoma	Postow et al ¹⁰	33	F	Paraspinal mass	EBRT	IMRT	28.5	9.5 Gy
Melanoma	Hiniker et al ¹⁰	57	M	Liver lesions	EBRT	SBRT	54	17 Gy
Melanoma	Starnell et al ¹⁰	67	M	Skin of scalp	EBRT	6 MV electron SRS	24	8 Gy
Melanoma	Cabot et al ¹¹	63	M	Brain lesion	EBRT	EBRT	NA	NA
Melanoma	De la Cruz (2014)	71	M	Skin	EBRT	NA	30	3 Gy
Melanoma	Thallinger (2014)	44	M	Brain	EBRT	EBRT	30	3 Gy

Tabela 1 – Casos clínicos de Efeito Abscopal reportados em Melanoma. (adaptado de Abuodeh, Y., Venkat, P., & Kim, S. (2016). Systematic review of case reports on the abscopal effect. *Current problems in cancer*, 40(1), 25-37.)

Caso Clínico

Apresentamos um caso de um melanoma maligno metastático numa mulher de 93 anos de idade, totalmente independente para atividades da vida diária. A doente foi diagnosticada com melanoma maligno no 5º dedo do pé direito com Breslow 2,8 mm em outubro de 2015, tendo sido realizada amputação do mesmo e excisão de gânglio sentinela da região inguinal em fevereiro de 2016.

Em março de 2017 apresentava progressão da doença com dor no membro inferior direito, um conglomerado ganglionar na região inguinal direita de cerca de 4 cm doloroso à palpação e 5 lesões nodulares rosadas de padrão esporotricóide infra/pericentimétrica (Fig. 5A), duras à palpação na região da face anterior e interna da perna direita, com cerca de 3 meses de evolução, macroscopicamente compatíveis com metástases em trânsito. Nesse mesmo mês realizou tratamento de Radioterapia paliativa hipofracionada com técnica de Intensidade Modulada em arco dinâmico (IMRT/RapidArc[®]) a nível inguinal direito com dose de 36 Gy em 3 frações de 12 Gy com fotões de 6 MV em dias alternados (Fig. 2, 3 e 4) e tratamento sintomático.

Um mês após o término da Radioterapia, observou-se regressão não apenas das lesões dentro do campo irradiado, notando-se apenas um empastamento na região inguinal, mas também das áreas não irradiadas, evidenciando-se apenas ligeira alteração da coloração da epiderme, mas já sem lesões duras palpáveis ao nível do membro inferior direito (Fig. 5B), sem toxicidades relevantes, com melhoria do *status* global da doente, verificando-se assim um efeito abscopal após Radioterapia sem qualquer outra terapia combinada.



Fig. 2 – Área tratada com Radioterapia.

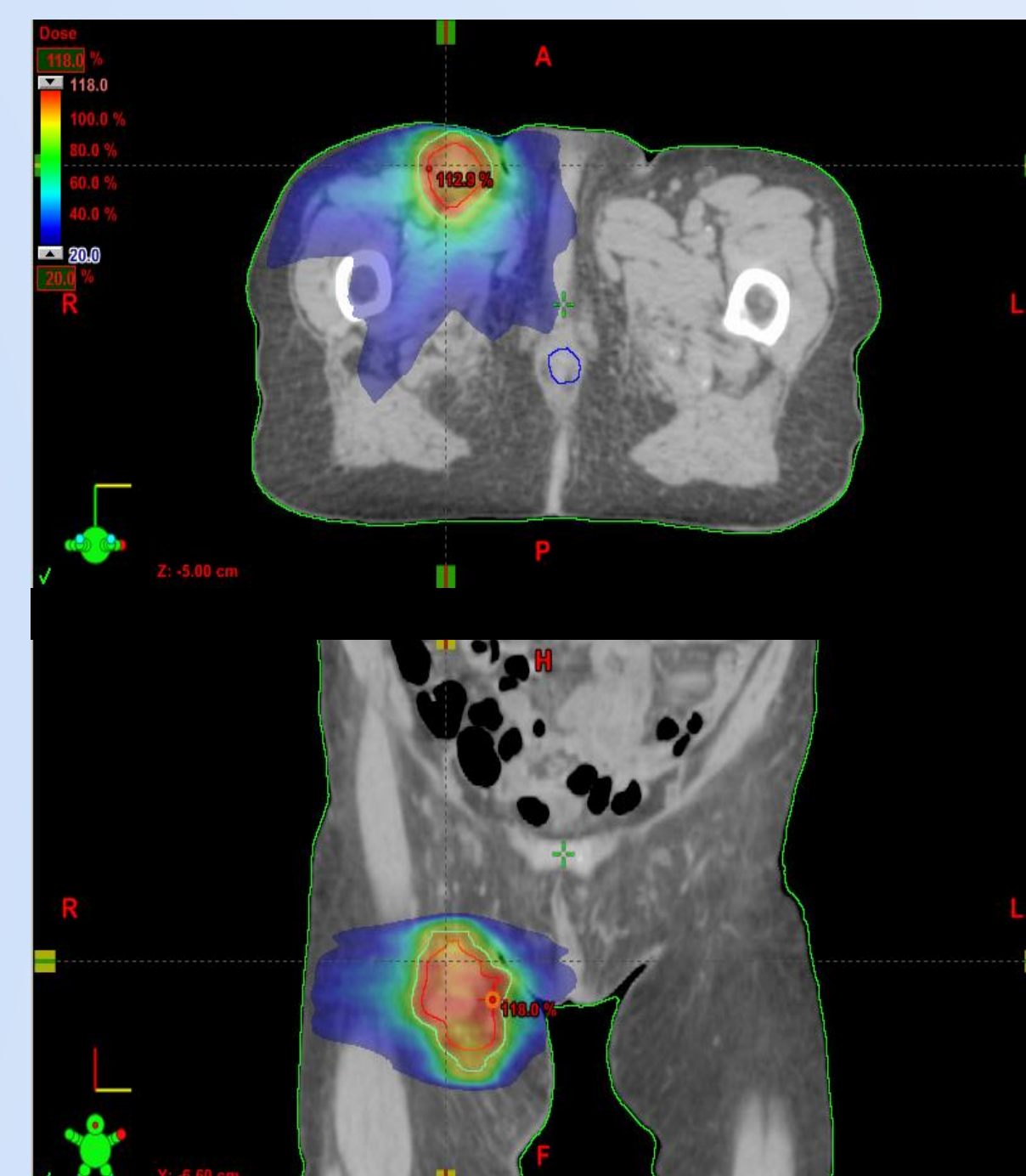


Fig. 3 – Plano de tratamento de Radioterapia com curvas de isodose.

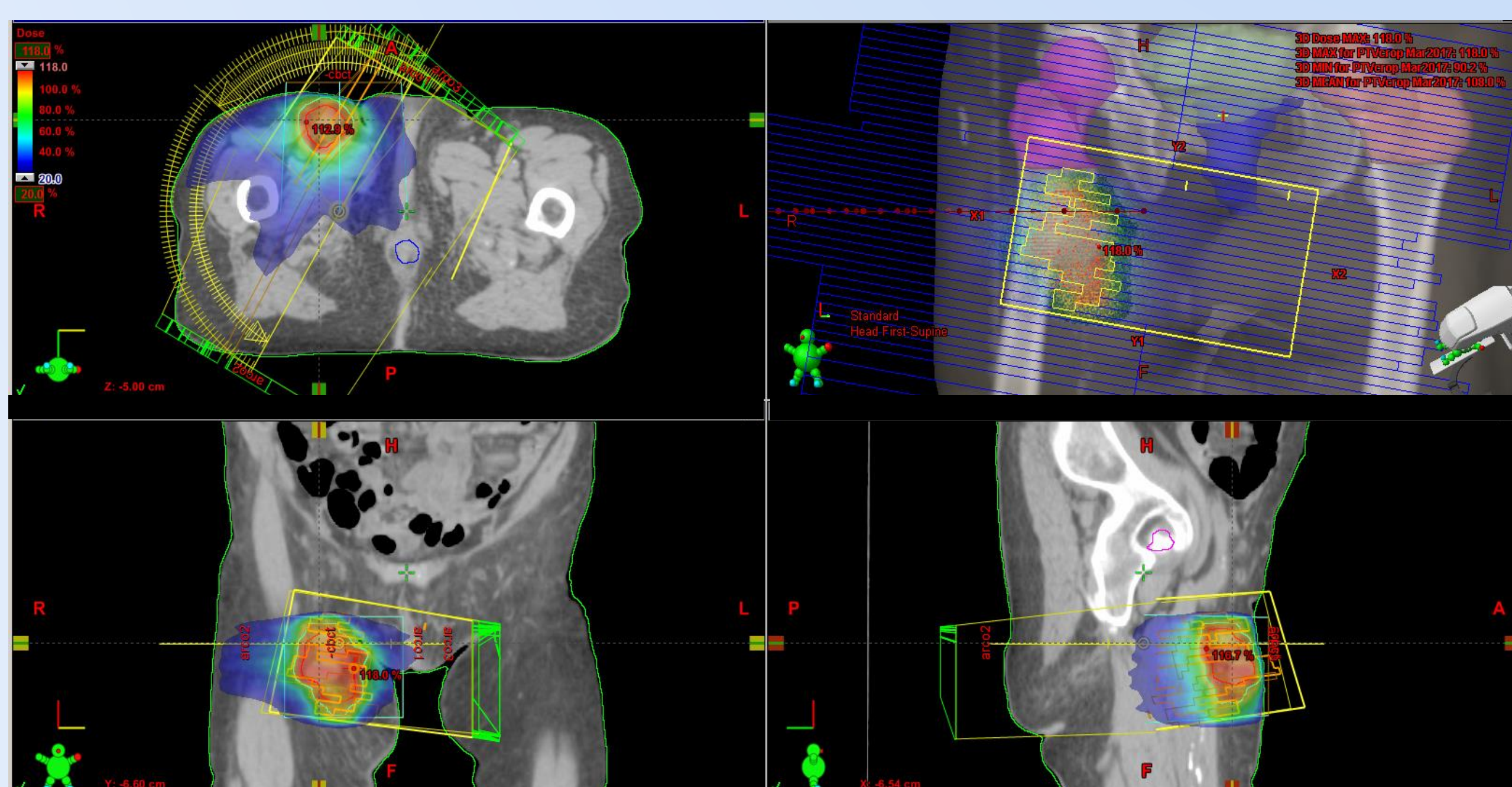


Fig. 4 – Plano de tratamento de Radioterapia com arcos dinâmicos e curvas de isodose.



Fig. 5 – Lesões nodulares presentes na perna da doente antes do tratamento de RT (A) e a mesma perna já sem presença destas mesmas lesões após RT a nível inguinal (B).

Discussão e Conclusão

A demonstração clínica bem sucedida do efeito abscopal muda o paradigma de tratamento para os Radioncologistas, que tinham como objetivo primordial erradicar a doença local, maximizando a morte direta de células tumorais, minimizando, ao mesmo tempo, o dano do tecido normal nas proximidades.

O efeito abscopal causado pela Radioterapia em monoterapia é bastante raro e não foi extensivamente investigado. Desta forma, documentar e compreender o efeito abscopal da Radioterapia é intrigante, sendo uma potencial abordagem para maximizar o controlo local e sistémico da doença, em casos selecionados. Podemos assim equacionar que a Radioterapia poderá vir a atingir um efeito antitumoral sistémico em todo o corpo, muito semelhante ao da quimioterapia, através de uma resposta imune tumor-específica e poderá vir a ser uma melhor opção para doentes com mau estado geral, incapazes de tolerar a quimioterapia. Esse efeito pode ser potenciado se associarmos Imunoterapia à Radioterapia, como já relatado em alguns casos clínicos publicados. No entanto, ainda não são conhecidos quais as condições ideais e qual a terapia concomitante adequada. Tendo em conta estes resultados e, não tendo conhecimento de outros relatos de casos de melanoma metastático nos quais o efeito abscopal foi observado após monoterapia com radiação, vemos este relato de caso como extremamente valioso academicamente, devendo motivar investigação subsequente.

Referências Bibliográficas

- Mole, R. H. (1953). Whole body irradiation—radiobiology or medicine?. *The British journal of radiology*, 26(305), 234-241.
- Demaria, S., Ng, B., Devitt, M. L., Babb, J. S., Kawashima, N., Liebes, L., & Formenti, S. C. (2004). Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 58(3), 862-870.
- Ng, J., & Dai, T. (2016). Radiation therapy and the abscopal effect: a concept comes of age. *Annals of translational medicine*, 4(6).
- Tsui, J. M., Mihalciou, C., & Cury, F. L. (2018). Abscopal effect in a stage IV melanoma patient who progressed on pembrolizumab. *Cureus*, 10(2).
- Hu, Z. I., McArthur, H. L., & Ho, A. Y. (2017). The abscopal effect of radiation therapy: what is it and how can we use it in breast cancer?. *Current breast cancer reports*, 9(1), 45-51.
- Brix, N., Tiefenthaler, A., Anders, H., Belka, C., & Lauber, K. (2017). Abscopal, immunological effects of radiotherapy: Narrowing the gap between clinical and preclinical experiences. *Immunological reviews*, 280(1), 249-279.
- Postow, M. A., Callahan, M. K., Barker, C. A., Yamada, Y., Yuan, J., Kitano, S., ... & Sedrak, C. (2012). Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *New England Journal of Medicine*, 366(10), 925-931.