



Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Avaliação de Tecnologias em Saúde

**Sumário de Evidências e Recomendações para o uso de
Ablação por Radiofrequência em Tumores Hepáticos**

(Carcinoma Hepatocelular e Metástases Hepáticas de Tumores Colorretais)

Canoas, dezembro de 2006.

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

Coordenador: Dr. Alexandre Pagnoncelli (pagnon@terra.com.br)

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação

Dra. Michelle Lavinsky (mlavinsky@terra.com.br)

Dr. Fernando Herz Wolff

Consultores Metodológicos

Dr. Luis Eduardo Rohde

Dra. Carísi Anne Polanczyk

Médico Especialista - Consultor em Hepatologia

Dr. Hugo Cheinquer

Cronograma de Elaboração da Avaliação

Novembro-2006:

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

Novembro-2006:

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

Dezembro-2006:

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

Janeiro-2007:

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

Estratégia de busca da literatura e resultados

1. Busca de avaliações e recomendações referentes ao uso da ablação por radiofrequência para o tratamento de tumores hepáticos elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:
 - National Institute for Clinical Excellence (NICE)
 - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
 - National Guideline Clearinghouse (NGC)
 - Health Technology Assessment – (HTA – NHS)
2. Busca de revisões sistemáticas e meta-análises (PUBMED, Cochrane e Sumsearch).
3. Busca de ensaios clínicos randomizados (ECRs) que não estejam contemplados nas avaliações ou meta-análises identificadas anteriormente (PUBMED e Cochrane).
Havendo meta-análises e ensaios clínicos, apenas estes estudos serão contemplados.
Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados.
4. Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMEDs de cada cidade ou região.

Serão considerados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou meta-análises não serão posteriormente citados separadamente, a menos que justificado.

Apresentação da Recomendação:

Descreve-se sumariamente a situação clínica, a tecnologia a ser estudada e a questão a ser respondida, discutem-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas. Quando necessários são anexados classificações ou escalas relevantes para utilização mais prática das recomendações.

Para cada recomendação, será descrito o nível de evidência que suporta a recomendação, conforme a tabela abaixo:

Graus de Recomendação

- A** Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de meta-análises ou revisões sistemáticas
- B** Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, ou de estudos controlados não-randomizados
- C** Recomendações baseadas em séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas.

1. Condições Clínicas:

1.1 Carcinoma Hepatocelular

O carcinoma hepatocelular (CHC) é uma das neoplasias malignas mais comuns em todo mundo e a incidência nos Estados Unidos vem aumentando¹¹. Atualmente é o segundo tumor com maior aumento de incidência e o primeiro com maior aumento na mortalidade nos últimos dez anos nos Estados Unidos. Estima-se que o número de casos de CHC continuará a crescer em 81% até o ano de 2020, principalmente devido à epidemia de hepatite C.

O CHC está associado com cirrose hepática independentemente de sua causa (tóxica, infecciosa, genética ou imunológica). Na maioria dos casos, o CHC é diagnosticado em fase avançada e geralmente está acompanhado de cirrose avançada. A possibilidade curativa recai na ressecção cirúrgica do tumor ou transplante hepático. Entretanto, são poucos os pacientes que podem ser submetidos à ressecção do tumor devido ao estágio avançado da doença e/ou a função hepática reduzida. Mesmo nos casos em que o tumor possa ser ressecado, altas taxas de recorrência são esperadas já que novos tumores se desenvolverão no tecido hepático cirrótico¹.

A evolução das técnicas de transplante e imunossupressão pós-transplante hepático fizeram com a sobrevida média pós transplante em centros de referência alcançasse 85-90% em 1 ano. Dessa forma o transplante hepático tornou-se uma opção terapêutica atrativa para o hepatocarcinoma, pois além de realizar a ressecção completa da lesão, trata a cirrose, que, provavelmente, tornar-se-ia descompensada com o passar do tempo. Entretanto, além da escassez de doadores, tempo de espera e custos, estudos demonstraram que a recidiva tumoral após o transplante é alta quando a lesão hepática excede os chamados critérios de Milão, quais sejam: uma lesão de até 5cm de diâmetro, ou até 3 lesões, nenhum excedendo 3cm de diâmetro. Sendo assim, mantém-se necessário, mesmo em candidatos ao transplante, um tratamento paliativo que controle o crescimento da lesão até que o transplante possa ser feito.

Para os pacientes que não são candidatos à ressecção cirúrgica, várias intervenções alternativas vêm sendo desenvolvidas. Essas intervenções podem ser divididas em sistêmicas com agentes citotóxicos ou hormonais (tamoxifeno, somatostatina, interferon) e técnicas ablativas locais como embolização transarterial, injeção percutânea de etanol ou procedimentos que produzam calor local para coagular e destruir o tumor (radiofrequência, laser, microondas). Esses procedimentos de maneira geral não são considerados curativos, mas há estudos sugerindo que possam ser responsáveis por aumento de sobrevida.¹ Apesar dos avanços na medicina, a sobrevida em 5 anos entre 1981 e 1988 aumentou apenas 3%, provavelmente em função do estabelecimento tardio do diagnóstico, levando a uma sobrevida em 1 ano de 25% nos Estados Unidos¹¹.

1.2 Metástases Hepáticas de Tumores Colorretais

O câncer colorretal é uma das neoplasias malignas mais comuns com no mínimo 1.000.000 de novos casos em todo o mundo e levando a mais de 500.000 mortes a cada ano²³. Cerca da metade dos pacientes com câncer colorretal desenvolve metástases a distância durante o curso de sua doença. Cerca de 10 a 15% desses pacientes apresentarão metástases ressecáveis localizadas no fígado. Nesse subgrupo a ressecção cirúrgica da metástase hepática pode resultar em taxas de sobrevida em 5 anos de 20 a 40%, dependendo de outros fatores prognósticos com número e tamanho das lesões, margens livres de ressecção e doença extra-hepática no momento da cirurgia. Outros fatores menos importantes são: tempo entre a

existência do tumor primário e o desenvolvimento da metástase hepática, estadiamento do tumor primário e nível do antígeno carcinoembrionário. Aproximadamente 61% dos pacientes têm recorrência da doença após a ressecção das metástases hepáticas. Apesar de não existir um ensaio clínico formal entre quimioterapia e metastectomia hepática, a cirurgia é o tratamento de escolha de metástases hepáticas quando a ressecção radical é possível e quando não há evidências clínicas de doença extra-hepática²³.

Esses critérios se aplicam a apenas 10 a 20% dos pacientes, para os demais a quimioterapia sistêmica é a opção. Mesmo não sendo capaz de aumentar diretamente a sobrevida, a quimioterapia pode reduzir o volume tumoral e possibilitar a ressecção efetiva de pacientes com doença irresssecável²¹. Uma variedade de alternativas terapêuticas tem sido desenvolvida incluindo infusão quimioterápica na artéria hepática, injeção percutânea de etanol, crioablação, terapia de coagulação por microondas, termoterapia induzida por laser e ablação por radiofrequência.

2. Descrição da Tecnologia:

2.1 Ablação Percutânea por Radiofrequência (ARF)

O tratamento ablativo mais utilizado é a injeção percutânea de etanol (IPE). Esta técnica atinge taxa de necrose entre 90 e 100% em lesões menores de 2 cm, mas essa taxa é reduzida a 70% em tumores entre 2 e 3 cm e a 50% em lesões entre 3 e 5 cm. A IPE necessita de sessões terapêuticas repetidas em dias separados e raramente atinge necrose completa em tumores maiores de 3 cm, o que pode ocorrer devido a presença de septos intra-tumorais. Por essa razão técnicas alternativas ablativas vêm sendo desenvolvidas na tentativa de atingir a necrose em tumores maiores com menor número de sessões terapêuticas⁹. A ablação percutânea é uma das opções terapêuticas para pacientes com estágios precoces de hepatocarcinoma que não são candidatos à ressecção ou a transplante imediato.

A ablação por radiofrequência é uma técnica recentemente desenvolvida usada para gerar calor local, visando à coagulação e destruição de lesões malignas. Após anestesia local da pele, um eletrodo especial para ablação por radiofrequência é posicionado de forma percutânea na lesão hepática guiada por ecografia, tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética. Um gerador de corrente de radiofrequência é conectado e fixado nas costas do paciente. A energia é aplicada por poucos minutos gerando calor local e destruição tecidual com lesões esféricas de aproximadamente 3 a 5 cm de diâmetro (Figura 1a e 1b). Se necessário, o procedimento pode ser repetido para tratar lesões maiores ou para pacientes com mais de uma lesão hepática. A ARF pode ser aplicada de forma percutânea, laparoscópica ou intraoperatória¹¹. A indicação de cada uma dessas formas depende principalmente da acessibilidade da lesão, optando-se, na maioria dos casos, pela técnica percutânea.

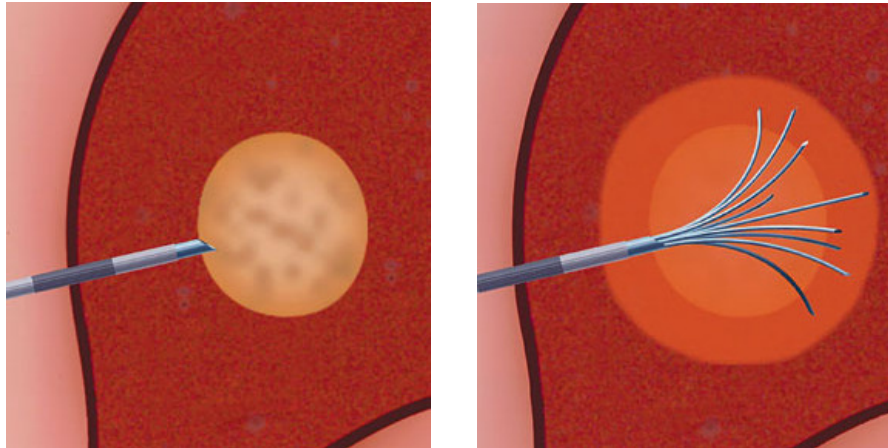


Figura 1a e 1b: técnica de ablação por radiofrequência.

2.1 Complicações e Riscos Relacionados à ARF

Em um estudo multicêntrico com 2320 pacientes envolvendo o tratamento de 3554 lesões, ocorreram seis mortes (taxa de mortalidade de 0,3%) incluindo duas causadas por falência de múltiplos órgãos após perfuração intestinal, um caso de choque séptico após peritonite por *Staphylococcus Aureus*, hemorragia massiva após ruptura do tumor e falência hepática após estenose do ducto biliar direito, e uma causa de morte súbita por causa desconhecida três dias após o procedimento. Cinquenta pacientes (2,2%) apresentaram complicações maiores. A disseminação tumoral ocorreu em 12 (0,5%) pacientes²⁴. Akahane et al.²⁵ avaliaram as complicações de uma série de 664 pacientes com 2140 lesões submetidos a 1000 sessões de ARF que estão listadas na tabela abaixo.

Tabela 1. Complicações associadas a ARF²⁵

Complicações	Nº de complicações	Prevalência (%)	
		Por Tratamento	Por Sessão
Maiores			
Disseminação Tumoral	15	1,5	0,7
Abcesso hepático necessitando de drenagem	7	0,7	0,3
Hemorragia necessitando de transfusão	4	0,4	0,2
Derrame Pleural necessitando de drenagem	4	0,4	0,2
Infarto Hepático	2	0,2	0,1
Fístula Bronco-biliar	2	0,2	0,1
Pneumotórax necessitando de drenagem	1	0,1	<0,1
Hemotórax necessitando de drenagem	1	0,1	<0,1
Peritonite biliar	1	0,1	<0,1
Penetração colônica	1	0,1	<0,1
Perfuração duodenal	1	0,1	<0,1

Penetração gástrica	1	0,1	<0,1
Menores			
Biloma	7	0,7	0,3
Trombose de Veia Porta	4	0,4	0,2
Hemobilia	3	0,3	0,1
Queimadura cutânea	3	0,3	0,1

3. Objetivo da Recomendação

Determinar as evidências científicas na literatura de benefício associado ao uso de ablação por radiofrequência (ARF) para o tratamento de: (a) carcinoma hepatocelular e (b) metástases hepáticas de tumores colorretais.

4. Resultados da Busca da Literatura

Ablação por Radiofrequência no Carcinoma Hepatocelular

4.1 Avaliações de Tecnologia em Saúde e diretrizes nacionais e internacionais

- NICE: uma avaliação localizada⁵;
- CADTH, HTA: não localizadas avaliações específicas;
- Diretrizes internacionais: uma diretriz do NGC localizada sobre manejo do CHC⁹;
- Diretrizes nacionais: não localizadas;

4.2 Meta-análises e Revisões Sistemáticas: duas revisões sistemáticas^{1,4};

4.3 Ensaios Clínicos Randomizados (ECR): ver abaixo.

5. Síntese dos Estudos

5.1 Avaliações de Tecnologia em Saúde e diretrizes nacionais e internacionais

- O NICE, em 2003⁵, em recomendação que avalia o uso da ablação por radiofrequência (ARF) no tratamento do carcinoma hepatocelular (CHC), relata que há evidência de que a ARF resulta em destruição tumoral que pode estar associada com maiores taxas de sobrevida. As complicações não são comuns, mas incluem abscesso hepático e dano aos ductos biliares. A taxa de complicações parece ser menor do que outros tratamentos alternativos. As evidências sugerem taxa de mortalidade menor de 1%. A recomendação conclui que as evidências atuais quanto à segurança e eficácia da ARF parecem ser adequadas para suportar o seu uso nessa situação.

5.2 Meta-análises e Revisões Sistemáticas:

- Em revisão sistemática publicada no Cochrane em 2004 ¹ os autores avaliaram os efeitos da ARF no CHC versus tratamento *sham*, ausência de intervenção ou outras intervenções quanto a desfechos clinicamente relevantes (mortalidade, taxa de recorrência, efeitos adversos, qualidade de vida e duração de hospitalização). Apenas dois ECRs foram identificados. O trabalho de **Lecioni et al de 2003** ² incluiu 102 pacientes com cirrose hepática e hepatocarcinoma com nódulo único de hepatocarcinoma de no máximo 5 cm de diâmetro ou até 3 nódulos de até 3 cm de diâmetro (142 lesões no total) comparando o tratamento com RFA versus injeção percutânea de etanol (IPE). A ARF aumentou significativamente a sobrevida livre de recorrência [64% no grupo da ARF e 43% no grupo da IPE (*hazard ratio* 0,48; IC95% 0,27 a 0,85; P = 0,01)], mas não influenciou a sobrevida geral [98% no grupo da ARF e 88% na IPE (*hazard ratio* 0,20; IC95% 0,02 a 1,69; P = 0,14)] após um seguimento médio de 22 meses. A taxa de complicações e efeitos adversos não diferiu entre os dois grupos. O estudo foi considerado como de alta qualidade apesar de não ter sido cegado. O outro ECR identificado foi o de **Shibata et al de 2002** ³ que comparou a ARF versus coagulação por microondas percutânea (CMP) em 72 pacientes com 94 lesões de CHC com seguimento médio de 18 meses. Quanto ao desfecho principal, taxa de recorrência, não houve diferença significativa entre os grupos (12% ARF versus 24% CMP, P = 0,20). O grupo do CMP necessitou de mais sessões terapêuticas para atingir a ablação tumoral completa do que no grupo da ARF. A frequência de complicações maiores não foi diferente entre os grupos [uma nas lesões tratadas com ARF e 4 nas tratadas com CMP (P = 0,36)]. Os dados publicados nesse ECR foram analisados quanto ao número de lesões e não quanto aos pacientes. A ausência de dados quanto à sobrevida e desfechos clínicos importantes limita o valor desse estudo. Apesar dos resultados do estudo apontarem para ausência de diferença quanto à eficácia e segurança de ambos os tratamentos identifica-se uma tendência favorável a ARF no que se refere recorrência de tumor durante o seguimento (12% nas lesões tratadas com ARF versus 24% nas tratadas com CMP) e na taxa de complicações maiores (3% nas lesões tratadas com ARF versus 11% nas tratadas com CMP). A ausência de significância estatística se deve provavelmente ao pequeno tamanho de amostra e ao curto tempo de seguimento. Os autores concluem que a ARF é uma técnica potencialmente promissora para o tratamento de carcinoma hepatocelular, mas que maior número de ECR é necessário.
- Em revisão sistemática sobre ARF em tumores hepáticos Sutherland et al⁴, em 2006, encontraram 13 estudos comparativos envolvendo o tratamento de CHC, sendo apenas quatro ensaios clínicos randomizados. Em relação à eficácia, quando comparada à IPE, o autor cita os resultados do estudo de **Lecioni et al**², já detalhados anteriormente. Quanto à segurança, não houve diferença nas taxas de complicações e qualquer outro procedimento para tratamento de CHC. A recorrência local após 2 anos de seguimento demonstrou benefício significativo para ARF sobre a IPE para o tratamento (6% versus 26% em 1 ECR). A

recorrência local foi relatada como sendo mais comum após ARF do que após termoterapia induzida a laser, e uma maior taxa de recorrência foi associada à ARF comparada com ressecção cirúrgica (1 estudo não randomizado para cada situação). Os autores concluem que a ARF pode ser mais efetiva que outros tratamentos em termos de menor recorrência do CHC e pode ser mais segura apesar de evidências escassas. Os autores comentam que poucos estudos detalham os dados sobre segurança, ficando praticamente impossível determinar se a ARF é mais ou menos segura que os outros métodos.

5.3 Diretriz Internacional

- Bruix et al, em 2005 em diretriz da Associação América para Estudos do Fígado (AASLD),⁹ referem que a ablação por radiofrequência é uma opção que apresenta eficácia similar a IPE para tumores menores de 2 cm, requerendo, porém, menor número de sessões terapêuticas. A eficácia em tumores maiores de 2 cm é melhor do que com IPE. Os autores relatam que há ECR demonstrando que a ARF proporciona melhor controle local da doença o que pode resultar no aumento da sobrevida. É necessário ECR maior comparando a IPE com ARF em tumores menores de 2 cm delineado para aferir mortalidade. Os pontos negativos da radiofrequência são o custo e a maior taxa (até 10%) de efeitos adversos (derrame pleural e sangramento peritoneal). Os autores concluem em suas recomendações que a IPE e ARF são igualmente efetivos para tumores menores de 2 cm. Entretanto, o efeito da radiofrequência é mais previsível em todos os tamanhos de tumores e sua eficácia é claramente superior do que a IPE em tumores maiores (evidência de nível I).

Comentário: Os estudos citados pelos autores como referência para a afirmação de que a eficácia da IPE e da ARF são equivalentes em lesões menores de 2 cm (Lecioni et al² e Livraghi et al¹⁰) incluíram pacientes com lesões menores ou iguais a **3 cm** ou tumores únicos menores de **5 cm** e não houve análise de subgrupos que justifique essa afirmação.

5.4 Ensaios Clínicos Randomizados (ECR)

- Shiina et al em 2005⁶ publicaram um ECR com objetivo de comparar a RFA percutânea com a IPE no tratamento do CHC em termos de sobrevida e recorrência em longo prazo. Foram incluídos 232 pacientes com CHC com no máximo 3 lesões, menores de 3 cm diâmetro e função hepática de Child-Pugh classe A ou B que foram randomizados para ARF (n=118) ou para IPE (n=114). O desfecho primário foi sobrevida e os secundários foram recorrência geral e progressão tumoral local. A taxa de sobrevida em 4 anos foi de 74% (IC 95% : 45%-71%) no grupo da ARF e 57% (IC 95% 45%-71%) no grupo da IPE (P=0,01). A ARF apresentou um risco de morte 46% menor [RR ajustado 0,54 (IC 95% 0,33-0,89; P=0,02)], risco de recorrência geral 43% menor [RR_a 0,57 (IC 95% 0,41-0,80), P 0,0009] e risco de progressão tumoral local 88% menor [RR 0,12 (IC 95% 0,03-0,55), P=0,006] do que a IPE. O número de sessões de tratamento foi menor (2,1 versus 6,4 respectivamente, P<0,0001), a duração da hospitalização foi menor

(10,8 dias versus 26,1 dias respectivamente; $P < 0,0001$) na RFA do que na IPE. A incidência de efeitos adversos não foi diferente entre os dois grupos. Os autores concluem que, considerando a maior sobrevida com efeitos adversos similares, a ARF percutânea é superior a IPE para tratamento de carcinoma hepatocelular pequeno (menores de 3 cm).

- Lin et al em 2005⁷ comparam os desfechos da ARF, IPE, injeção percutânea de ácido acético (IPA) no tratamento do CHC. Foram incluídos 187 pacientes com hepatocarcinomas menores ou iguais a 3 cm de diâmetro que foram randomizados para receber ARF (n=62), IPE (n=62), IPA (n=63). As taxas de recorrência no primeiro, segundo e terceiros anos foram respectivamente 10%, 14% e 14% no grupo da ARF; 16%, 34% e 34% respectivamente no grupo da IPE; e 14%, 31% e 31% nos grupo da IPA (ARF versus IPE, $P = 0,012$; ARF versus IPA, $P = 0,017$). As taxas de sobrevida geral ao primeiro, segundo e terceiros anos foram 93%, 81% e 74% no grupo da ARF; 88%, 66% e 51% no grupo da IPE e 90%, 67% e 53% no grupo da IPA (ARF versus IPE, $P = 0,031$; ARF versus IPA, $P = 0,038$). As taxas de sobrevida livre de câncer no primeiro, segundo e terceiro ano foram respectivamente 74%, 60% e 43% no grupo da ARF; 70%, 41%, 21% no grupo da IPE e 71%, 43% e 23% no grupo da IPA (ARF versus IPE, $P = 0,038$; ARF versus IPA, $P = 0,041$). O tamanho, diferenciação do tumor e métodos de tratamento (ARF, IPE e IPA) foram fatores significativamente associados com a recorrência local, sobrevida geral e sobrevida livre de câncer. Complicações maiores (hemotórax, sangramento e perfuração gástrica) ocorreram em 4,8% dos pacientes com no grupo da ARF e em nenhum dos pacientes dos outros grupos (ARF versus IPE e IPA, $P = 0,035$). Os autores concluíram que a ARF foi superior IPE e IPA no que diz respeito à recorrência local, taxas de sobrevida geral e sobrevida livre de câncer, mas também foi responsável por maior incidência de complicações maiores.
- Lin et al em 2004⁸ publicaram um ECR para comparar desfechos clínicos de pacientes com CHC menor ou igual a 4 cm submetidos a ARF percutânea, IPE e IPE com maior dose. Um total de 157 pacientes com 186 CHC foram aleatoriamente submetidos a 3 intervenções (ARF n=52; IPE n=52; IPE com alta dose n=53). A taxa de necrose tumoral completa foi de 88% no grupo da IPE convencional, 92% no grupo da IPE com alta dose e 96% no grupo da ARF. 19 (36,5%) pacientes do grupo da IPE convencional, 16 (30%) do grupo da IPE com alta dose e 6 (11,5%) do grupo da ARF morreram durante o seguimento (ARF versus ambos grupos com IPE, $P < 0,005$). A taxa de sobrevida geral foi maior no grupo da ARF (versus grupo IPE convencional, $P = 0,014$; versus grupo IPE alta dose, $P = 0,023$). A taxa de sobrevida livre de câncer foi maior no grupo da ARF (versus grupo IPE convencional, $P = 0,019$; versus grupo IPE alta dose, $P = 0,024$). A análise multivariada identificou que as variáveis tamanho do tumor, diferenciação do tumor e método de tratamento foram fatores independentes associados com a progressão tumoral local, sobrevida geral e sobrevida livre de câncer. Não houve diferença quanto a efeitos adversos entre os grupos. Os autores

concluíram que a ARF percutânea apresentou desfechos clínicos melhores do que IPE em dose convencional ou alta no tratamento de CHC menor ou igual a 4 cm.

6 Benefícios esperados

➤ *Desfechos Primordiais:*

- A ablação por radiofrequência em carcinomas hepatocelulares pequenos foi responsável por aumento na sobrevida geral e aumento na sobrevida livre de câncer quando comparada a IPE (4 ECR^{2, 6, 7, 8}), IPE alta dose (1 ECR⁸), injeção percutânea de ácido acético (1 ECR⁷); Em um ECR² não houve diferença na sobrevida geral.

➤ *Desfechos Secundários:*

- Redução do risco de progressão tumoral local quando comparado à IPE (1 ECR⁶);
- Controvérsia quanto à taxa de complicações:
 - Ausência de diferença na taxa de complicações quando comparado a IPE (3 ECR^{2, 6, 8}), IPE alta dose (1 ECR⁸), coagulação por microondas percutânea (1 ECR³ com potencial erro beta);
 - Um ECR⁷ recente demonstrou maior incidência de complicações maiores quando comparado à IPE e injeção percutânea de ácido acético;

7. Interpretação e Recomendações

A ablação percutânea por radiofrequência pode ser considerada para o tratamento de hepatocarcinomas pequenos não candidatos a tratamento cirúrgico ou transplante com brevidade, já que está relacionada com aumento de sobrevida geral e de sobrevida livre de câncer quando comparada a outros procedimentos percutâneos. Essa recomendação se aplica a pacientes que cumpram os critérios de inclusão usados nos principais ensaios clínicos (Quadro 1).

Recomendação de Grau A

Tumores subcapsulares ou adjacentes a ducto biliar calibroso são contra-indicações relativas ao uso da ARF, devido ao risco aumentado de complicações (hemorragia subcapsular, hemoperitônio, hemobilia e dano a órgão adjacentes)

Recomendação de Grau C

Devido ao risco de complicações e descompensação da doença de base (cirrose), o procedimento deve ser feito em centro hospitalar de referência, capaz de imediato manejo de intercorrências.

Recomendação de Grau C

Observação: os ECR realizados utilizaram eletrodos (agulhas) especificamente desenvolvidas para ARF em lesões hepáticas, sendo, portanto, imprescindível o seu uso quando da indicação deste método. Não há, no entanto, estudos comparativos entre os modelos de eletrodos produzidos por diferentes indústrias. A escolha do modelo a ser utilizado deve levar em conta características específicas da lesão, experiência do médico que realizará o procedimento e custo do equipamento.

Quadro 1 . Critérios para indicação de RFA²

- Paciente com cirrose hepática com lesão única de carcinoma hepatocelular menor ou igual a 5 cm de diâmetro ou até 3 lesões cada uma com diâmetro igual ou menor de 3 cm;
- Carcinomas hepatocelular localizado no mínimo 1 cm de distância do hilo hepático ou da vesícula;
- Ausência de invasão vascular ou metástases extra-hepáticas;
- Cirrose hepática classificada como Child A ou B;
- Tempo de Protrombina maior de 50%;
- Plaquetas maior de 50.000mm³;
- Inegibilidade para ressecção cirúrgica ou transplante hepático;

Ablação por Radiofrequência para Metástases Hepáticas de Tumor Colorretal

8. Resultados da Busca da Literatura

8.1 Avaliações de Tecnologia em Saúde e diretrizes nacionais e internacionais

- NICE: 1 avaliação localizada¹¹;
- CADTH, HTA: não localizadas avaliações específicas;
- Diretrizes internacionais: 1 diretriz do NGC localizada sobre cirurgia para metástase hepática de tumor colorretal¹²;
- Diretrizes nacionais: não localizadas;

8.2 Meta-análises e Revisões Sistemáticas: 1 revisões sistemática⁴

8.3 Ensaios Clínicos Randomizados (ECR): não localizados;

9. Síntese dos Estudos

9.1 Avaliações de Tecnologia em Saúde e diretrizes nacionais e internacionais

- O NICE em 2004¹¹ em recomendação que avaliou a ablação por radiofrequência em metástases hepáticas de tumores colorretais relata que as evidências de segurança relacionadas ao procedimento parecem ser adequadas. Entretanto as evidências sobre o seu efeito na sobrevida dos pacientes ainda não é adequada para suportar o seu uso disseminado na prática clínica sem o consentimento expressando o caráter experimental do procedimento.
- Em diretriz da Sociedade de Cirurgia do Trato Digestivo da Inglaterra publicada no NGC em 2004¹² sobre o tratamento cirúrgico de metástases hepáticas de tumores colorretais os autores comentam que técnicas ablativas (crioablação ou ablação por radiofrequência) têm sido usadas de forma adjunta à ressecção cirúrgica ou em pacientes que não são candidatos a ressecção. Por se tratarem de técnicas relativamente novas, as considerações sobre eficácia aguardam por evidências consistentes.

9.2 Revisão Sistemática

- Em revisão sistemática sobre ARF no tratamento de tumores hepáticos, Sutherland em 2006⁴ localizou 13 estudos envolvendo o manejo de metástases hepáticas de tumores colorretais, sendo 2 estudos controlados não randomizados e 11 séries de casos. Os 2 estudos controlados não randomizados^{13,14} comparavam a ARF com ressecção cirúrgica ou termoablação induzida por laser. Em termos de eficácia um estudo sugere que a sobrevida desde o momento do diagnóstico foi menor nos pacientes tratados com ARF do que com ressecção cirúrgica. O outro estudo comparativo sugeriu que o volume médio de necrose foi maior após tratamento

com laser quando comparado com a radiofrequência. Seis séries de casos relataram dados sobre recorrência local que variou de 4% após seguimento de 15 meses em um estudo¹⁵ a 55% em outro estudo¹⁶ com seguimento de 18 meses. A variação pode ter sido em função dos diferentes métodos de acesso já que um autor aplicou a radiofrequência de forma percutânea enquanto outro o fez durante procedimento cirúrgico aberto. Em relação à resposta terapêutica, a ablação tumoral completa após ARF foi aferida em 3 estudos^{17, 18, 16}. Oshowo et al¹⁸ encontrou ablação completa em 4 dos 6 pacientes tratados com ARF isolada. A percentagem de nódulos com ablação completa foi de 84% (27/32) em um estudo¹⁷ e 74% em outro¹⁶ (seguimento não determinado em ambos estudos). O último também relatou a ablação tumoral completa em relação ao tamanho do tumor. Oitenta e dois por cento dos tumores menores de 3 cm de diâmetro tiveram ablação tumoral completa comparado com 48% dos tumores maiores de 3 cm diâmetro¹⁶. A mortalidade relacionada ao procedimento foi descrita como nula em 3 estudos^{16,18,19}. Oito estudos relataram as taxas de mortalidade relacionadas ao câncer que variaram de 0% (seguimento não estabelecido) a 50% (3/6) aos 6 a 10 meses de seguimento¹⁹. Não foi estabelecido se as mortes foram relacionadas à doença em tratamento. Sete estudos relataram dados de sobrevida os quais variavam de 17% (1/6) aos 11 meses de seguimento¹⁹ a 88% (7/8) aos 2 a 6 meses de seguimento¹⁷. Em um estudo a mediana da sobrevida esperada após o tratamento por ARF foi 33 meses¹⁶. No estudo de Oshowo et al¹⁸, 11 (69%) dos 16 pacientes estavam vivos após 2 anos e 7 (64%) dos 11 sobreviventes não tinham evidências de doença hepática residual.

Comentário: Os únicos estudos comparados incluídos nessa revisão sistemática^{13, 14} foram apresentados em forma de *abstract* em 1999¹⁴ e 2001¹³ e não foram publicados até então e, portanto, seus resultados não serão descritos nessa avaliação.

9.3 Séries de casos não descritas na revisão sistemática

- Abitabile et al em 2006²⁰ avaliou pacientes com metástases hepáticas de tumores colorretais tratados com ARF. Quarenta e sete pacientes com 147 lesões metastáticas foram tratados com ARF. A maioria dos procedimentos foi realizada por um acesso cirúrgico aberto (n=47), alguns em combinação com outros procedimentos com ressecção hepática (n=9), ligadura veia hepática (n=7) ou ambos (n=1). O acesso percutâneo foi usado em 23 intervenções. Todos os pacientes foram acompanhados com tomografia computadorizada com contraste e testes laboratoriais, incluindo o antígeno carcinoembriônico (CEA). Não houve mortalidade relacionada à ARF. O seguimento após o diagnóstico de metástase hepática foi de 33 meses. A morbidade relacionada ao procedimento foi de 7%. Após a ARF a sobrevida mediana foi de 39 meses, sendo 88%, 80% e 57% respectivamente no primeiro, segundo e terceiro anos. A recorrência local foi de 8,8% e 1,6% para metástases menores de 3 cm. Os autores concluem que o controle tumoral local foi excelente e a sobrevida para pacientes com metástases irressecáveis foi melhor em comparação com a sobrevida seguindo o curso natural da doença ou quimioterapia.

Comentário: O delineamento do estudo não permite que os autores cheguem a tais conclusões já que foi um estudo não controlado.

- Gillams et al em 2004 ²¹ publicaram uma série de 167 pacientes com metástases hepáticas colorretais tratadas com ARF. Trezentos e cinquenta e quatro tratamentos foram realizados. O diâmetro médio das lesões foi de 3,9 cm (1 a 12 cm). Cinquenta em um pacientes (31%) tinham doença extra-hepática estável. Os pacientes incluídos não tinham condições para ressecção cirúrgica ou recusaram-se a submeter à cirurgia. Durante uma mediana de seguimento de 17 meses, 72 pacientes desenvolveram novas metástases hepáticas e 71 desenvolveram doença extra-hepática progressiva. Houve 14 (4%) complicações maiores e 22 complicações menores locais. Para pacientes com 5 metástases com diâmetro máximo de 5 cm e sem doença extra-hepática a sobrevida em 5 anos desde o momento do diagnóstico foi de 30% e do momento da primeira ARF foi de 26%. Sabendo que a mediana da sobrevida em 5 anos para pacientes operáveis é de 32%, os resultados acima são considerados promissores e encorajam a realização de ensaios clínicos randomizados.
- Abdalla et al em 2004 ²² analisaram de forma retrospectiva os resultados de uma série de 358 pacientes consecutivos com metástases hepáticas de tumores colorretais tratados com intenção curativa com ressecção cirúrgica (n=190), ARF associado à ressecção cirúrgica (n=101), RFA isolada (n=57) e apenas laparotomia com biópsia e quimioterapia (n=70). A ARF foi usada em candidatos à cirurgia em que a lesão não pode ser completamente removida. Nenhum procedimento foi realizado de forma percutânea. A recorrência foi mais comum após a ARF isolada (84% versus 64% na ARF + ressecção versus 52% com ressecção isolada P<0,001). A taxa de sobrevida geral foi maior após a ressecção (58% aos 5 anos). A sobrevida após 4 anos da ressecção isolada, ARF+ressecção e ARF isolada foi de 65%, 36% e 22%, respectivamente (p<0,0001). A sobrevida para pacientes com lesões irressecáveis tratados com ARF + ressecção ou ARF isolada foi maior do que apenas com quimioterapia (P = 0,0017). Os autores concluem que a ressecção hepática é o tratamento de escolha para metástases hepáticas de tumores colorretais. A ARF isolada ou em combinação com ressecção cirúrgica para lesões irressecáveis não apresenta sobrevida comparável à ressecção cirúrgica, tendo resultados levemente superiores ao tratamento não cirúrgico.

10. Benefícios Esperados

➤ *Desfechos Primordiais:*

- Séries de casos relatando sobrevida em 4 anos de 22% ²² e em 5 anos de 26% ²¹
- Mortalidade relacionada à ARF descrita como nula em 3 séries de casos ^{16,18,19};

➤ *Desfechos Secundários:*

- Série de casos relatando ablação completa em 82% dos tumores menores de 3 cm de diâmetro e em 48% dos tumores maiores de 3 cm diâmetro ¹⁶;

- Recorrência local variando de 4% após seguimento de 15 meses em uma série de caso¹⁵ a 55% em outra¹⁶ com seguimento de 18 meses;

11. Interpretação e Recomendações

Não há evidências científicas até o momento que apóiem o uso clínico da ablação por radiofrequência para o tratamento de metástases hepáticas de tumores colorretais com objetivo de aumento de sobrevida geral e de sobrevida livre de câncer.

Essa recomendação baseia-se na ausência de estudos metodologicamente consistentes que demonstrem o benefício clínico do uso da ablação por radiofrequência em pacientes com metástases hepáticas de tumores colorretais.

Referências

1. Galandi D, Antes G. Radiofrequency thermal ablation versus other interventions for hepatocellular carcinoma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006, última atualização: 25 February 2004.
2. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology*. 2003;228:235-240.
3. Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, Maetani Y, Ametani F, Itoh K, et al. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology* 2002;223:331-7
4. Sutherland et al. Radiofrequency Ablation of Liver Tumors A Systematic Review *Arch Surg*. 2006;141:181-0
5. National Institute for Clinical Excellence. Interventional procedure overview of radiofrequency ablation for the treatment of liver tumours, July 2003, ISBN: 1-84257-317-9. Available from: www.nice.org.uk/cms/ip/ipcat.aspx?o=56893
6. Shiina et al. A Randomized Controlled Trial of Radiofrequency Ablation With Ethanol Injection for Small Hepatocellular Carcinoma *Gastroenterology* 2005;129:122–130
7. Lin SM et al . Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005;54:1151–1156.
8. Lin SM et al. Radiofrequency Ablation Improves Prognosis Compared With Ethanol Injection for Hepatocellular Carcinoma <4 cm. *Gastroenterology* 2004;127:1714–1723.
9. Bruix J, Sherman M. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005 Nov;42(5):1208-36.
10. Livraghi T et al. Small Hepatocellular Carcinoma: Treatment with Radio-frequency Ablation versus Ethanol Injection. *Radiology* 1999; 210:655–661
11. National Institute for Clinical Excellence. Radiofrequency ablation for the treatment of colorectal metastases in the liver. September 2004. Available from: www.nice.org.uk/ip248overview
12. Society for Surgery of the Alimentary Tract (SSAT). Surgery for hepatic colorectal metastases. Manchester (MA): Society for Surgery of the Alimentary Tract (SSAT); 2004 May 15. 3 p.
13. Gillams AR, Lees WR. Solitary colorectal liver metastases treated with radiofrequency [abstract]. *Radiology*. 2001;221(suppl):626.

14. Lees WR, Gillams AR. Comparison of cooled tip radiofrequency ablation and interstitial laser photocoagulation in liver tumour ablation [abstract]. *Radiology*. 1999;213:123.
15. Pearson AS, et al. Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. *Am J Surg*. 1999;178:592-599.
16. Solbiati L et al. Outcome and long-term survival of patients with liver metastases from colorectal cancer treated with percutaneous cool-tip radiofrequency ablation [abstract]. *Radiology*. 2001;221:625-626.
17. Cuschieri A et al. Initial experience with laparoscopic ultrasoundguided radiofrequency thermal ablation of hepatic tumours. *Endoscopy*. 1999;31:318-321.
18. Oshowo A et al. Radiofrequency ablation extends the scope of surgery in colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2003;29:244-247.
19. Chung MH et al. Laparoscopic radiofrequency ablation of unresectable hepatic malignancies: a phase 2 trial. *Surg Endosc*. 2001;15:1020-1026.
20. Abitabile P et al., Radiofrequency ablation permits an effective treatment for colorectal liver metastasis, *EJSO* (2006), doi:10.1016/j.ejso.2006.10.040.
21. Gillams AR et al. Radio-frequency ablation of colorectal liver metastases in 167 patients. *Eur Radiol* (2004) 14:2261–2267.
22. Abdalla EK et al. Recurrence and Outcomes Following Hepatic Resection, Radiofrequency Ablation, and Combined Resection/Ablation for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg* 2004;239: 818–827
23. Tol J et al. Treatment of liver metastases from colorectal cancer. *The Netherlands journal of Medicine*. 2006(6): 5; 133-5.
24. Bruix J. *Hepatocellular Carcinoma*. Permanyer Publications, 2004. pg 133.
25. Akahane M et al. Complications of Percutaneous Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma: Imaging Spectrum and Management. *RadioGraphics* 2005; 25:S57–S68 . Published online 10.1148/rg.25si055505.