



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)

Porto Alegre, dezembro de 2009.

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

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

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação: Dr. Jonathas Stiff (jstiff@gmail.com), Dr. Fernando H. Wolff, Dra. Michelle Lavinsky e Dra. Mariana Vargas Furtado

Consultores Metodológicos

Dr. Luis Eduardo Rohde

Dra. Carísi Anne Polanczyk

Médico Especialista - Consultor em Hepatologia

Dr. Hugo Cheinquer

Cronograma de Elaboração da Avaliação

Novembro-2009:

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

Novembro-2009:

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-2009:

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

Janeiro-2010:

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.

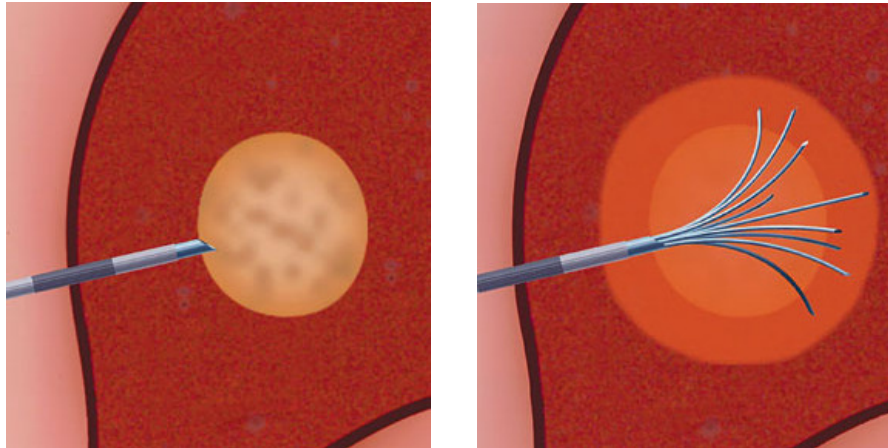


Figura 1a e 1b: técnica de ablação por radiofrequência.

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 carcinoma hepatocelular.

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: cinco metanálises

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.

- **Cho Y et al**³¹ publicaram em fevereiro de 2009 uma revisão sistemática e metanálise de pacientes com hepatocarcinoma que realizaram tratamento com ARF ou IPE. O desfecho primário foi a curva de sobrevida da radiofrequência em comparação com alcoolização percutânea em pacientes sem condições de ressecção cirúrgica. Os desfechos secundários avaliados foram: taxa de complicações de cada método, progressão local do tumor, resposta inicial completa. Somente 4 ECRs foram incluídos no estudo, num total de 652 pacientes com descrito na Tabela 1.

Tabela 1 – Ensaios Clínicos Randomizados analisados na metanálise de Cho Y et al²⁶

Estudo	Nº Pacientes	Tamanho Tumor (≤ 3 / >3 cm) %	Sobrevida em 3 anos (%)
Lin, Gastroenterology 2004 ⁸			
Radioablação	52	71/27	74
Alcoolização	105	73/27	48
Lin, Gut 2005 ⁷			
Radioablação	62	100/0	74
Alcoolização	62	100/0	51
Shina, Gastroenterology 2005 ⁶			
Radioablação	118	100/0	81
Alcoolização	114	100/0	67
Brunello, Scan J Gastroen 2008 ²⁸			
Radioablação	70	100/0	63
Alcoolização	69	100/0	59
Total Pacientes – sobrevida em cada grupo	652		Alcoolização → 48 a 67% Radioablação → 63 a 81% [OR 0,477 IC 95% 0,35 -0,67 P < 0,001]

Nesta metanálise, diferente das metanálises de Orlando A et al²⁶ e Bouza C et al³⁰, não foi incluído o estudo de Lencioni et al²⁷. Este estudo não informou a curva de sobrevida após 3 anos de follow-up. Os autores também não descreveram a taxa de eventos adversos, complicações e recorrência local em cada grupo devido a falta de uniformidade das informações. Mesmo com algumas limitações que impossibilitaram uma análise quantitativa dos desfechos secundários, esta metanálise mostrou uma melhora significativa na sobrevida em 3 anos favorecendo a ARF em relação IPE com odds ratio de 0,477; intervalo confiança 0,340-0,670 e P < 0,001.

- **Orlando A et al**²⁶ publicaram recentemente uma metanálise de ensaios clínicos randomizados que compararam radiofrequência com alcoolização percutânea (IPE) para tratamento do hepatocarcinoma. Cinco ECRs foram identificados, incluindo um total de 701 pacientes (354 tratados com ARF e 347 tratados com IPE). Quatrocentos e oitenta e sete pacientes tinham lesão única (ARF 253, IPE 234). O

tamanho do tumor foi ≤ 3 cm em 658 pacientes (IPE 325; RF 333). O desfechos primários foram : a sobrevida global no primeiro, segundo e terceiro ano de seguimento e a taxa de recorrência local do tumor. Resultados: a sobrevida global foi significativamente maior nos pacientes tratados com radiofrequência do que aqueles que realizaram tratamento com alcoolização [(Diferença de Risco 0,116 ; IC95% 0,1730/0,060) (*hazard ratio* = 1,92 ; IC1,35-2,74)]. O *NNT* foi de 9. A taxa de recorrência local foi significativamente maior nos pacientes que foram tratados com alcoolização (*hazard ratio* = 0,29 ;IC 0,18-0,47). No grupo dos pacientes que realizaram tratamento com ARF, a sobrevida livre de tumor foi significativamente maior no ano 1, 2 e 3 de *follow-up*. Não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de eventos adversos nas duas modalidades de tratamentos avaliadas nesta metanálise. Abaixo uma tabela (tabela 2) dos 5 estudos que foram incluídos nesta metanálise.

Tabela 2 – Ensaios Clínicos Randomizados analisados na metanálise de Orlando A et al ²⁶

	Lencioni et al (27)	Lin et al (8)	Shiina et al (6)	Lin et al (7)	Brunello et al (28)
<i>Ano Publicação</i>	2003	2004	2005	2005	2008
Nº Paciente Randomizados	104 (RF 52/ IPE 50)	157 (RF 52 / IPE 105)	232 (RF 118 / IPE 114)	187 (RF62 / IPE 62 IPA 62)	139 (RF 70/ IPE 69)
Média Follow-up em meses (RF/ IPE)	22,9/22,4	24,5/23,8	37/35	28/26	26,5 (12-59,8)
Tumor ≤ 3 cm (RF / IPE)	46/42	37/38	118/114	62/62	70/69
Tumor > 3 - < 4 cm (RF / IPE)	6/8	15/14	0/0	0/0	0/0

RF = radiofrequência; IPE = injeção percutânea de álcool; IPA = injeção percutânea de ácido acético.

Bouza C et al ³⁰ publicaram uma metanálise em 2009 de ensaios clínicos ou *quasi*-randomizados publicados até 2008 de pacientes com hepatocarcinoma que compararam radiofrequência com alcoolização percutânea (IPE) para tratamento do hepatocarcinoma. O desfechos principais avaliados foram: sobrevida global, taxa de recorrência local e os eventos adversos. Os pacientes avaliados eram Child-Pugh A (74%) e a média tamanho do tumor foi de 2,5 cm, com seguimento médio de 25 ± 11 meses. Seis estudos foram selecionados, incluindo um total de 787 pacientes (396 tratados com ARF e 391 tratados com IPE). Apenas o estudo de **Livraghi et al³²** publicado em 1999 e classificado com *quasi-ECR* foi acrescentado em relação aos outros estudos já descritos na metanálise de **Orlando A et al ²⁶** conforme a tabela 2. O estudo de **Livraghi ³²** selecionou pacientes com nódulos ≤ 3 cm, child A ou B, com média de follow-up de 10 meses num total de 42 pacientes grupo ARF e 44 pacientes grupo IPE.

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)

Descritos nas metanálises^{30 26 31}

5.5 Estudos de Coorte, Retrospectivos.

- **Kontchou G et al²⁹** publicaram recentemente uma coorte com análise retrospectiva de dados coletados prospectivamente em um único centro. Os autores avaliaram a curva de sobrevida em 5 anos e os fatores prognósticos em 235 pacientes com cirrose e hepatocarcinoma que foram tratados com radiofrequência. Os critérios de seleção foram os seguintes: menos do que 3 nódulos, nódulos ≤ 5 cm; cirrose Child A ou B compensada; TP $> 40\%$ e /ou plaquetas > 40.000 . Tumores próximos ao hilo hepático ou próximos do cólon assim como pacientes com ascite volumosa, não foram incluídos no estudo. Após seguimento de 27 ± 20 meses, recorrência local, distante ou ambos do tumor ocorreu em 16, 88 e 11 pacientes respectivamente. Vinte e nove pacientes saíram do estudo para serem transplantados após seguimento médio de 18 ± 12 meses. Noventa pacientes (38%) tinham tumores maiores do que 3 cm. A sobrevida global ao longo de 5 anos foi de 40%; a sobrevida livre de recorrência foi de 17% e sobrevida livre do tumor foi de 32%. Fatores que tiveram uma associação significativa com a curva de sobrevida foram: tempo de protrombina e os níveis baixos de alfa-fetoproteína. Fatores associados com a recorrência do tumor foram: doença multinodular e os níveis elevados de alfa-fetoproteína. O tamanho do tumor foi associado com recorrência local, mas não teve influencia da curva global de sobrevida. No subgrupo de pacientes com cirrose por HCV, entre os 35 pacientes que receberam tratamento antiviral, 10 alcançaram resposta virológica sustentada. Estes pacientes, após um seguimento médio de 4,7 anos, ainda permaneciam vivos e sem, exceto um paciente, recidiva tumoral. No total, 337 ARF foram realizadas, incluindo 63 sessões para tratamento de recidiva tumoral. As três complicações maiores foram: morte por choque hipovolêmico após 2 dias do procedimento; recidiva tumoral no trajeto da agulha e abscesso hepático por perfuração colônica. A sobrevida média global observada neste estudo foi de

40% em 5 anos como já descrito acima. Entretanto, entre os pacientes que preenchiam os critérios da BCLC (Barcelona Clinic of Liver Cancer) para ressecção cirúrgica, ou seja: nódulo único; bilirrubina total < 1,5 mg/dL e sem hipertensão portal significativa, a sobrevida global foi de 76%. Outro dado importante foi a inclusão de pacientes com tumores maiores do que 3 cm para realizar radioablação (90 pacientes). Neste estudo, o tamanho do tumor não mostrou associação estatisticamente significativa com a curva de sobrevida.

6 Benefícios esperados

➤ *Desfechos Primordiais:*

A ablação por radiofrequência em carcinomas hepatocelulares de até 4 cm de diâmetro foi responsável por aumento na sobrevida geral em até 3 anos de follow-up (4 ECRs – metanálise de **Cho Y et al**³¹ seguimento médio de 3 anos) e sobrevida livre de tumor quando comparada a injeção percutânea de álcool. (3 metanálises^{31 30 26} de 2009 incluindo 5 ensaios clínicos randomizados).

➤ *Desfechos Secundários:*

- Não há diferença estatisticamente significativa em relação aos eventos adversos comparando ARF e IPE nos cinco ensaios clínicos randomizados publicado até o momento e no estudo de coorte de **Kontchou G et al**²⁹ publicado em novembro de 2009.
- A taxa de recorrência local foi significativamente maior nos pacientes que foram tratados com alcoolização.

7. Interpretação e Recomendações

A ablação percutânea por radiofrequência é o método de escolha para o tratamento de hepatocarcinomas de até 4 cm de diâmetro em pacientes não candidatos a tratamento cirúrgico ou transplante imediato, já que está relacionada com aumento de sobrevida geral e de sobrevida livre de câncer quando comparada a injeção percutânea de álcool. 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;

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 E K 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.
26. Orlando A; Leandro G; Olivo M; Andriulli A; Cottone M. Radiofrequency Thermal Ablation vs. Percutaneous Ethanol Injection for Small Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Gastroenterology* 2009; 104:514-524.

27. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D et al. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < ou = 4 cm. *Gastroenterology* 2004;127:1714-23.
28. Brunello F, Veltri A, Crucci P et al. Radiofrequency ablation vs ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43:6, 727-35.
29. Kontchou G, Mahamoudi A, Aout M, ganne-Carrié N, Grando V, Coderc E, Vicaut E, Trinchet J, Sellier N, Beaugrand M, Seror O. Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma: Long-term Results and Prognostic Factors in 235 Western Patients with Cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:1475-1483.
30. Bouza C, López-Cuadrado T, Alcázar R, Parkinson Z, Amate J. Meta-analysis of percutaneous radiofrequency ablation versus ethanol injection in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterology* 2009, 9:31.
31. Cho Y; Kim J; Kim M; Rhim H; Han J. Systematic Review of Randomized Trials for Hepatocellular Carcinoma Treated with Percutaneous Ablation Therapies. *Hepatology* 2009; 49:453-459.
32. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzorin S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS: Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999, 210:655-661.