



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Revisão sistemática sobre terapia ablativa *versus* tratamento convencional para câncer de pulmão não pequenas células

Daniela Nascimento Velame da Silva

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

FICHA CATALOGRÁFICA

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Silva, Daniela Nascimento Velame

S586 Revisão sistemática sobre terapia ablativa versus tratamento convencional para câncer de pulmão não pequenas células / Daniela Nascimento Velame Silva. Salvador: DNV, Silva, 2014.

VIII; 33 fls.

Orientador: Prof. Dr. Murilo Pedreira Neves Júnior.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Pulmão - Câncer. 2. Ablação. 3. Cirurgia. I. Neves Júnior, Murilo Pedreira. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU: 616.36-002



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA

Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Revisão sistemática sobre terapia ablativa *versus* tratamento convencional para câncer de pulmão não pequenas células

Daniela Nascimento Velame da Silva

Professor orientador: Murilo Pedreira Neves Júnior

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2014.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Agosto, 2014

Monografia: *Revisão sistemática sobre terapia ablativa versus tratamento convencional para câncer de pulmão não pequenas células*, de **Daniela Nascimento Velame da Silva**.

Professor orientador: **Murilo Pedreira Neves Júnior**

COMISSÃO REVISORA:

- **Murilo Pedreira Neves Júnior** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Adson Roberto Santos Neves**, Professor do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Alex Guedes**, Professor do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Igor Campos da Silva**, Doutorando do Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Patologia Humana e Experimental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VII Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

"A sabedoria é algo que quando nos bate à porta já não nos serve para nada"

Gabriel García Márquez, 1927 – 2014.

Aos meus pais, **Graça Maria e Paulo César**, e à minha irmã, **Davilane Velame**, os grandes amores da minha vida.

EQUIPE

- Daniela Nascimento Velame da Silva, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: dani.velame@hotmail.com.
- Murilo Pedreira Neves Júnior, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: murilo.neves@hotmail.com.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. O presente estudo não contou com fontes de financiamento externas.

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Murilo Pedreira Neves Júnior**, pela presença constante e substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futuro médico.

- ◆ Aos Doutores **Adson Neves** e **Alex Guedes**, e ao Doutorando **Igor Campos da Silva**, membros da Comissão Revisora desta Monografia, sem os quais muito deixaria de ter aprendido. Meus especiais agradecimentos pela constante disponibilidade.

- ◆ Aos meus colegas Ana Clara Vasconcelos, Bianca Nunes, Gentil Luz, Guilherme Moinhos, Larissa Cabral, Maria Clara Rosas, Rodrigo Dahia pela colaboração e companheirismo demonstrados.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS	2
SIGLAS E ABREVIACÕES	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
III.1. Câncer de pulmão não pequenas células	5
III.2. Tratamento Conservador	8
III.3. Terapia Ablativa	9
III.3.1. Ablação por radiofrequência	10
III.3.2. Ablação por Micro-ondas	12
III.3.3. Crioablação	13
III.3.4. Ablação Estereotáxica	15
IV. METODOLOGIA	17
IV.1. Desenho do estudo	17
IV.2. Elegibilidade dos estudos para serem incluídos na revisão sistemática	17
IV.3. Fontes de informação usadas para a pesquisa da literatura	17
IV.4. Estratégias usadas para pesquisa da literatura	17
IV.5. Processo de seleção dos estudos para a revisão sistemática	17
V. RESULTADOS	19
V.1. Seleção dos artigos	19
V.2. Caracterização dos estudos	21
V.3. Resultados dos estudos	21
VI. DISCUSSÃO	26
VII. CONCLUSÕES	29
VIII. SUMMARY	30
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31

ÍNDICE DE FIGURAS, GRÁFICOS, QUADROS E TABELAS

Quadro 1: Estadiamento do câncer de pulmão não pequenas células.	08
Quadro 2. Comparação dos fatores que podem influenciar na escolha da técnica ablativa, variando de + (menos favorável) até +++ (mais favorável).	10
Figura 1. Estratégia para busca de artigos.	17
Figura 2. Processo de seleção de artigos.	18
Figura 3. Resultado da busca de artigos.	19
Quadro 3. Artigos selecionados.	20
Quadro 4. Comparação das técnicas de tratamento dos artigos selecionados.	25

SIGLAS E ABREVIACÕES

SIM	Sistema de Informação de Mortes
EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmico tipo 1
HER-2	Receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2
Bcl-2	Célula B linfoma 2
CK7	Citoqueratina 7
TTF-1	Fator de transcrição de tireoide tipo 1
CK20	Citoqueratina 20
CD56	Molécula de adesão 56
TNM	Tumor primário; linfonodos regionais; metástases à distância
MAPK	Proteína quinase ativada por mitógeno
PI3K	Fosfoinositídeo quinase 3
RFA	<i>Radiofrequency Ablation</i>
FEV1	Volume de fração de ejeção no 1º segundo
MWA	<i>Microwave Ablation</i>
HU	Unidade Hounsfield
PCT	<i>Percutaneous Cryoablation</i>
SABR	<i>Stereotactic Ablative Body Radiotherapy</i>
SLR	<i>Sublobar Resections</i>
TRC	<i>Total Recurrence Control</i>
LRC	<i>Local-Regional Control</i>

I. RESUMO

Introdução: O câncer de pulmão apresenta elevada morbimortalidade, com mau prognóstico e baixa expectativa de sobrevida. Atualmente, as terapias disponíveis mais utilizadas são quimioterapia, radioterapia e a cirurgia conservadora, as quais estão relacionadas a uma reduzida sobrevida global. Nesse contexto, o crescente uso da terapia ablativa, em seus diferentes métodos - Técnica de Ablação por Radiofrequência; Ablação por Micro-ondas; Técnica de Crioablação; Ablação Estereotáctica- traz uma nova perspectiva de aumento da sobrevida, bem como da qualidade de vida dos pacientes. **Objetivos:** Comparar sobrevida dos pacientes com câncer de pulmão não pequenas células em estágio inicial submetidos à ablação em relação àqueles submetidos a procedimentos cirúrgicos. **Metodologia:** busca de artigos no PubMed e no Bireme, utilizando as palavras-chave “lung cancer”, “ablative therapy”, “surgery”. **Resultados:** Após realização de pré-seleção dos artigos por meio da leitura de títulos e resumos, 13 foram selecionados; desses, permaneceram na revisão 8 artigos. **Discussão:** Os estudos, em geral, demonstram que a terapia ablativa proporciona sobrevida global semelhante à cirurgia para os pacientes. A taxa de recorrência da doença após a ablação, contudo, parece ser maior. **Conclusão:** A cirurgia ainda é considerada o melhor método para tratamento do câncer de pulmão não pequenas células, entretanto, os métodos ablativos têm ganhado crescente espaço nesse contexto. Mais estudos são necessários para que se possa estabelecer os reais benefícios da ablação.

II. OBJETIVOS DA PESQUISA

Objetivo Principal: Comparar os resultados obtidos a partir da realização da terapia ablativa em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células em estágio inicial em relação à terapia atual com cirurgia.

Objetivos Secundários: Descrever as técnicas utilizadas pela terapia ablativa e descrever suas possíveis complicações.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

III.1 Câncer de pulmão não pequenas células

O câncer de pulmão é a neoplasia mais frequente no mundo, sendo a principal causa de morte por câncer na população mundial, com incidência estimada de 1,61 milhão de novos casos para o ano de 2008 [1].

Estimam-se 16.400 novos casos de câncer de pulmão em homens e 10.930 em mulheres, no Brasil, no ano de 2014. Conforme o Sistema de Informação de Mortes (SIM), em 2011, 13.698 homens e 8.726 mulheres morreram devido ao câncer de pulmão [2]. Entre 2003 e 2007, foi a principal causa de morte por câncer em homens no país e a segunda causa entre as mulheres, ficando atrás somente do câncer de mama [1,2].

Semelhante às demais formas de câncer, surge a partir do acúmulo de anormalidades genéticas que transformam o epitélio brônquico em um tecido neoplásico. A principal causa ambiental que leva ao câncer de pulmão é o tabagismo. De acordo com estudos conduzidos na Europa, no Japão e na América do Norte, entre 87% e 91% dos cânceres de pulmão, em homens, e 57% a 86%, em mulheres, são atribuídos ao tabagismo [1]. Quando comparados com não fumantes, os tabagistas têm risco aumentado de apresentar esse tipo de neoplasia em 20 vezes [2].

O uso de radioterapia prévia para tratamento de outras neoplasias eleva o risco para câncer primário de pulmão. Outros fatores são possíveis causadores para o câncer de pulmão como tabagismo passivo; poluição do ar; exposição a hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, amianto, arsênico; lesões precursoras como displasia escamosa e carcinoma *in situ*. Há também o componente genético, evidenciado na clínica pelo casos familiares – alterações cromossômicas como deleção no braço curto do cromossomo 3; aumento da expressão de oncogenes como Ras, EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico tipo 1), HER-2 (receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2), Bcl-2 (célula B linfoma 2); perda da função de genes supressores tumorais, como p53 [3,4,5].

Os carcinomas de pulmão surgem mais frequentemente no hilo pulmonar ou ao seu redor e em torno de três quartos das lesões são originadas nos brônquios de primeira, segunda e terceira ordens. Em quase todos os padrões, o tecido neoplásico é cinza-esbranquiçado e firme a duro; quando volumosos, áreas focais de hemorragia ou necrose podem produzir pontilhamento vermelho ou amarelo-esbranquiçado e amolecimento da região [4].

O câncer de pulmão pode ser classificado em dois subgrupos clínicos que possuem apresentação morfológica e prognósticos distintos: carcinoma de não pequenas células e carcinoma de pequenas células.

O carcinoma de pequenas células representa aproximadamente 15% dos casos, é altamente maligno, as células epiteliais são relativamente pequenas, com citoplasma escasso, cromatina nuclear finamente granular; a contagem mitótica é alta e as células crescem em grupos que não exibem organização glandular nem escamosa; a necrose é comum e frequentemente extensa. Esse tipo de carcinoma tem forte relação com o tabagismo – apenas cerca de 1% ocorrem em não fumantes -, apresenta metástases amplas e é virtualmente incurável por meio cirúrgico [4].

O carcinoma de não pequenas células é mais freqüente, como supracitado, e abrange os adenocarcinomas (cerca de 40% dos casos), os carcinomas de células escamosas ou carcinoma epidermoide (20%) e o carcinoma de células grandes (5%).

Os adenocarcinomas geralmente têm origem em porções mais periféricas da árvore respiratória. Possuem diferenciação glandular ou produção de mucina pelas células; é o tipo mais comum de câncer de pulmão em mulheres e em não fumantes. Podem apresentar-se bem diferenciados até formas indiferenciadas, sendo necessária a utilização de testes imunohistoquímicos para diagnóstico – positivos para CK7 (citoqueratina 7) e TTF-1 (fator de transcrição de tireoide tipo 1) e negativos para CK20 (citoqueratina 20) [5].

O carcinoma de células escamosas é encontrado mais comumente em homens e tem correlação com história de tabagismo, era o subtipo mais comum até a década de 1980, tem origem mais central na árvore brônquica. Ele é caracterizado pela presença de queratinização e/ou pontes intercelulares [4].

Já os carcinomas de células grandes são tumores indiferenciados, caracterizam-se pela ausência de formação glandular ou escamosa, assim como ausência de citologia compatível com o carcinoma de pequenas células; é, portanto, um diagnóstico de exclusão. É formado por células de núcleos grandes e nucléolos proeminentes [4].

Há ainda os subtipos neuroendócrinos dos tumores de não pequenas células. Podem ser carcinoides – típicos ou atípicos – ou carcinoma de grandes células neuroendócrino. Aqueles geralmente acometem indivíduos mais jovens, com lesões predominantemente centrais e ausência de envolvimento linfonodal; estes se caracterizam por arranjos celulares organóides, trabeculares ou em paliçada. Os tumores neuroendócrinos expressão marcadores como cromogranina, sinaptofisina e CD56 (molécula de adesão 56) [5].

Em geral, mais de 70% dos pacientes apresentam-se sintomáticos no momento do diagnóstico, devido a efeitos locais da neoplasia ou à disseminação local e/ou sistêmica, ou mesmo em consequência a síndromes paraneoplásicas. A tosse é o sintoma mais recorrente, sendo que em pacientes tabagistas ou ex-tabagistas, o surgimento desta ou a sua mudança de padrão devem levantar suspeita de câncer de pulmão. Outros sinais e sintomas relacionados são: emagrecimento, dispnéia,

dor torácica, hemoptise. Em menor frequência, há o aparecimento de dor óssea, baqueteamento digital, febre, fraqueza, disfagia e sibilância ou estridor [5].

O câncer de pulmão causa alterações anatômicas: a obstrução parcial pode levar a enfisema focal acentuado e a obstrução total pode levar à atelectasia. A drenagem prejudicada das vias aéreas pode, por sua vez, levar a uma bronquite supurativa ou ulcerativa severa ou bronquiectasia. A compressão ou invasão da veia cava superior pode causar congestão venosa e edema da cabeça e dos braços e, por fim, causar um comprometimento circulatório, conhecido como síndrome da veia cava superior, uma emergência oncológica [5].

Pode ocorrer extensão para a superfície pleural e então para o interior da cavidade pleural ou pericárdio. As metástases se dão pelas vias linfáticas e hematológicas; os locais mais comuns de disseminação são o fígado, as adrenais, os ossos e o encéfalo, entretanto, nenhum órgão ou tecido é poupado da disseminação dessas lesões. As adrenais, por motivos ainda desconhecidos, estão envolvidas em mais da metade dos casos. As síndromes paraneoplásicas são mais associadas aos carcinomas de não pequenas células e provocam desde hipercalcemia maligna a estados de hipercoagulabilidade [4].

Todo paciente com suspeita de neoplasia de pulmão deve ser submetido à anamnese e exames físicos completos, com o objetivo de avaliar se existem morbidades, identificar o *status* funcional cardiopulmonar e as condições gerais do indivíduo e se existem sinais e sintomas de disseminação local ou à distância [5]. Exames laboratoriais e de imagem são necessários, contudo, a confirmação diagnóstica só é obtida com a análise histológica.

Para confirmação diagnóstica, faz-se necessária a obtenção de amostra do tumor primário, que pode ser realizada por fibrobroncoscopia com biópsia endobrônquica ou transbrônquica, biópsia percutânea guiada por métodos de imagem ou por via cirúrgica – toracotomia ou toracoscopia. O estadiamento é feito com base na classificação TNM (tumor primário; linfonodos regionais; metástases à distância) [5]. O Quadro 1 apresenta o agrupamento de estágios do câncer de pulmão não pequenas células.

Apesar dos estudos realizados e publicados até agora, não existem estudos comparativos avaliando qual das técnicas é superior ou quando cada uma delas deve ser eleita para o tratamento. As recomendações atuais são de que pacientes em bom estado clínico e com tumores localizados devem ser submetidos à cirurgia, procedimento que, apesar de todos os avanços médicos, ainda implica em riscos e complicações. Da mesma forma, os dados comparando as técnicas convencionais de tratamento (cirurgia, radioterapia e quimioterapia) e a terapia ablativa - modalidade que já vem sendo utilizada para tratamento de determinadas neoplasias - assim como os impactos na expectativa e na qualidade de vida dos pacientes ainda são escassos.

Quadro 1. Estadiamento do câncer de pulmão não pequenas células.

Estágio IA	T1a – T1b	N0	M0
Estágio IB	T2A	N0	M0
	T1a, T1b, T2a	N1	M0
Estágio IIA	T2b	N1	M0
	T2b	N0	M0
Estágio IIB	T3	N0	M0
	T1a, T1b, T2a, T2b	N2	M0
Estágio IIIA	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Estágio IIIB	T4	N2	M0
	Qualquer T	N3	M0
Estágio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1a ou M1b

III.3 Tratamento Conservador

Para os cânceres de pulmão não pequenas células, os tratamentos disponíveis são escassos, exceto para lesões bem delimitadas. A cirurgia ainda representa a principal chance de cura nos casos da doença localizada (estágios I, II e IIIA) sendo considerada o padrão-ouro no tratamento dos estágios iniciais do câncer de pulmão de não pequenas células [5], entretanto, poucos são os pacientes elegíveis para tal procedimento, uma vez que a maioria deles têm estado cardiopulmonar e estado geral comprometidos ou são muito idosos para uma cirurgia de alto risco.

A radioterapia e a quimioterapia, isoladas ou combinadas, têm baixa contribuição terapêutica e, em geral, grande toxicidade, sendo utilizadas principalmente como terapias paliativas [6]; podem ser utilizadas também como terapias adjuvantes à cirurgia.

O uso da quimioterapia tem produzido redução de sintomatologia em pacientes com câncer avançado. Grande parte dos estudos aponta que o uso bem controlado dos fármacos pode ter impacto, proporcionando melhora na qualidade de vida. Idosos com boa performance obtêm resultados semelhantes aos dos pacientes jovens em tratamento.

A identificação de mutações em neoplasias de pulmão tem proporcionado o desenvolvimento de terapias-alvo, com formulação de drogas específicas para anormalidades no EGFR, no MAPK (proteína quinase ativada por mitógeno) e no PI3K (fosfoinositídeo quinase 3), por exemplo. Dessa forma, mutações no EGFR predizem fortemente um aumento na taxa de resposta e de sobrevivência livre de doença com o uso de inibidores do EGFR [5].

Pacientes com doença ressecável têm melhor prognóstico, dependendo da variedade do tumor e do estado do paciente; aqueles que têm contraindicação cirúrgica são candidatos à radioterapia curativa. A quimioterapia combinada de cisplatina no pós-operatório pode proporcionar maior sobrevivência em paciente nos estágios II e IIIA [5].

Doenças localmente (T3, T4) ou regionalmente avançadas (N2, N3) têm evolução e prognóstico diversos. Alguns pacientes com doença localmente avançada podem se beneficiar de tratamentos combinados, pacientes com doença irressecável devem ser tratados com terapia combinada de quimio e radioterapia. Pacientes selecionados podem se beneficiar com a terapia adjuvante e a neoadjuvante.

A doença metastática pode ser tratada com radioterapia ou quimioterapia para redução dos sintomas dos tumores primários, é o caso do uso da terapia combinada baseada na platina que pode proporcionar palição da sintomatologia e aumento de sobrevida. Pacientes previamente tratados com platina podem ter benefícios com o uso de dosotaxel, pemetrexede ou inibidores de receptores do fator de crescimento epidérmico [5].

III.3 Terapia ablativa

A ablação térmica guiada por imagem tem sido usada com sucesso em tratamentos de tumores sólidos como os de fígado, rins, mamas, ossos, cérebro e desconta como uma alternativa para o tratamento do câncer de pulmão não pequenas células. A técnica vem sendo mais utilizada em pacientes com câncer de pulmão em estágio inicial, em pacientes que não são candidatos à técnica cirúrgica, em pacientes com pequenas metástases pulmonares bem localizadas e em pacientes em que o objetivo principal é a terapia paliativa para redução de sintomas [7].

Os objetivos de todas as técnicas de ablação térmica são fazer ablação do tumor e da margem do tecido normal; evitar lesão de estruturas críticas; criar grande ablação nas áreas, de forma rápida [8]. Atualmente, quatro técnicas vêm sendo mais utilizadas: Técnica de Ablação por Radiofrequência; Ablação por Micro-ondas; Técnica de Crioablação Percutânea; Ablação Estereotáxica. A ablação por radiofrequência e a estereotáxica são as mais utilizadas, sendo, portanto, aquelas das quais se tem mais experiência reproduzida e relatada.

Os estudos até então realizados, em geral, utilizam a técnica ablativa para tumores no pulmão com diâmetro em torno de três centímetros, produzindo necrose na região em que é aplicada. Formam-se áreas com necrose coagulativa bem demarcada e tecido de cicatriz fibrosa ao redor. Microscopicamente, há presença de células com eosinofilia aumentada, núcleos picnóticos, figuras típicas da necrose tissular.

O seguimento da ablação com as técnicas de imagem é de fundamental importância para avaliação do sucesso ou da falha do procedimento. No momento do procedimento ablativo e nas 48 a

72 horas posteriores, as imagens demonstram vaporização e enrugamento das bordas, com densidades que variam. Mais comumente, forma-se uma imagem opacificada na região que corresponde à necrose coagulativa, congestão, inflamação e hemorragia que ocorrem na região [9].

Dentre as complicações diretamente atribuídas à ablação térmica, o pneumotórax é a principal, cuja incidência pode chegar a 100%, mas, tipicamente, ocorre em 30% a 60% dos pacientes [8]. Outras complicações como Síndrome da Angústia Respiratória Aguda, efusão pleural, abscesso pulmonar, pleurite e hemoptise são também relatadas.

As terapias ablativas oferecem a vantagem de preservação do pulmão e da árvore brônquica, além de baixa morbidade e mortalidade, provando serem opções de tratamento para pacientes que têm comorbidades significantes. As experiências irão definir o papel da terapia ablativa no algoritmo para o tratamento do câncer de pulmão [9]. O Quadro 2 propõe os fatores que devem ser considerados na seleção de cada técnica ablativa.

Quadro 2. Comparação dos fatores que podem influenciar na escolha da técnica ablativa, variando de + (menos favorável) até +++ (mais favorável).

Parâmetro (s)	Radiofrequência	Micro-ondas	Crioablação
< 3 cm	+++	+++	+++
> 3 cm	+	+++	++
< 1,5 cm da pleura	+ (dor)	+ (escape de ar)	+++
Proximidade com a parede do tórax e a pleura	+	++	+++
Proximidade com o mediastino	+	+	++
Dissipação térmica (calor ou frio)	+	+++	++
Marcapasso e outros implantes cardioversores automáticos	+	++	+++
Coagulopatias	+++	+++	+

Modificada de Table 1. Comparison of various factors that can influence the choice of ablative techniques, from + (least favorable) to +++ (most favorable). Fonte: Sharma A, Shepard JA O. Image-Guided Ablative Therapies for Lung Cancer. *Radiol Clin N Am.* 2012; 50: 975-999.

III.3.1 Ablação por radiofrequência

A ablação por radiofrequência ou ablação térmica por radiofrequência percutânea – Radiofrequency Ablation (RFA) - é guiada por tomografia computadorizada e utilizada no tratamento de tumores sólidos. A técnica tem se mostrado uma alternativa eficiente e segura no manejo de cânceres de pulmão primários e secundários e pode alcançar bom controle local, principalmente quando outro tratamento local não é factível [9].

O tecido pulmonar é ideal para o uso da RFA, uma vez que o tumor pode ser facilmente distinguido do tecido normal, permitindo precisa localização do eletrodo no centro da lesão. Além disso, o ar funciona como um excelente isolante, reduzindo a dissipação de energia para os tecidos adjacentes [9]. As mudanças após a ablação são imediatas – a opacidade em vidro fosco tem de se estender 5 a 10 mm ao redor do tumor, em todas as dimensões para que se atinja a necrose completa do tumor -, o que possibilita ao radiologista avaliar o sucesso do procedimento [7,9].

Durante esse procedimento, um gerador de radiofrequência cria correntes alternantes em um eletrodo que é colocado percutaneamente dentro do tumor, com a ajuda da imagem guiada. Dissipadores de calor são colocados no paciente, completando o circuito elétrico. A temperatura nos tecidos fica em torno de 57°C, o que leva a uma necrose de coagulação instantaneamente no tumor [9].

Existem 3 modelos de designer de eletrodos utilizados na técnica: 1º) usa internamente um eletrodo resfriado - disponível como um eletrodo simples ou 3 eletrodos paralelos que se movem como uma unidade simples. O eletrodo é calibrado com um eixo isolado e um não isolado de 2 ou 3 cm, os quais depositam a energia dentro do tumor; água gelada é bombeada dentro do circuito fechado do eletrodo para resfriá-lo e prevenir a carbonização dos tecidos e da ponta do eletrodo, o que pode reduzir o fluxo de corrente. 2º) formado por “dentes retráteis” na ponta do eletrodo que é colocado no tumor, semelhante a um guarda-chuva abrindo. Esses pequenos “dentes” são eletrodos que se espalham dentro do tumor, depositando correntes de radiofrequência. 3º) consiste em um eletrodo simples com um orifício lateral pelo qual salina hipertônica é infundida no tecido ao redor do tumor; o fluido aumenta a condutividade e, conseqüentemente, aumenta a zona de ablação [9].

A técnica RFA tem maior sucesso em lesões menores que 3 cm, em lesões maiores, a progressão do tumor ocorre em mais de 50% dos casos. Embora a técnica possa ser repetida, uma combinação de RFA e radioterapia é o mais desejável para lesões maiores [7]. A principal desvantagem da RFA é que a vascularização pulmonar pode reduzir sensivelmente a concentração de calor dentro do tumor; o fluxo sanguíneo em contato com a lesão agirá conduzindo o calor para fora, diminuindo o calor dentro do tumor [9].

São contraindicações relativas para o procedimento uma FEV₁ < 0,6 L, hipertensão arterial pulmonar severa e pneumonectomia. O uso de ventilação com pressão positiva após a RFA pode estar associada com a maior incidência de hemorragia pulmonar e fístula broncopleurale. Testes de

coagulação normal e número de plaquetas maior que 50.000 são necessários. As complicações com a RFA são similares às da biópsia percutânea; a mais frequente é o pneumotórax, efusão pleural é reportada em até 50% dos casos – frequentemente, pequenas e assintomáticas -; a fístula broncopleural pode se desenvolver até semanas após o procedimento por causa da necrose contínua [9,10].

Logo após a RFA, não se pode detectar doença residual por causa da reatividade local. A progressão tumoral só pode ser identificada 3 e 6 meses depois do procedimento. Sinais de progressão incluem crescimento nodular excêntrico ou intensificação focal excêntrica na tomografia computadorizada. O seguimento pode ser realizado com PET scan e/ou com biópsia guiada por TC. A taxa de recorrência local é de 31,5% e uma taxa de sobrevivência de 74% após 17 meses tem sido reportada; 47% é a taxa média de sobrevida após 30 meses [9,10].

III.3.2 Ablação por Micro-ondas

Assim como a RFA, a técnica de ablação por micro-ondas (Microwave Ablation – MWA) requer o uso de imagem guiada e antenas para atingir a lesão alvo. Um campo eletromagnético é induzido para criar injúria térmica no pulmão. Nessa técnica, a temperatura intratumoral atingida é maior que a produzida pela RFA, promovendo uma ablação mais rápida e menor dor após o procedimento. Também há menor dissipação de calor e maior volume de ablação, porque o calor por micro-ondas não é dificultado pelo tecido aerado, carbonizado ou desidratado [9].

As ondas variam em uma frequência de 900 MHz a 2450 MHz. A energia gerada induz a excitação das moléculas de água ou excitação de dipolos, isso leva à formação de necrose coagulativa no tecido. Comparada à RFA, produz ablação com diâmetro 25% maior ($3,32 \text{ cm} \pm 0,19$ contra $2,70 \text{ cm} \pm 0,23$; $P < 0,001$) e média de área de sessão transversal 50% maior ($8,25 \text{ cm}^2 \pm 0,92$ contra $5,45 \text{ cm}^2 \pm 1,14$; $P < 0,001$), o que permite a ablação de tumores maiores e de depósitos de lesões satélites [9].

A técnica por MWA pode ser usada tanto para o tratamento curativo, quanto para o paliativo de tumores grandes, periféricos ou centrais, o que permite seu uso em pacientes com doença mais avançada. Os relatos de dor são menores para o tratamento de lesões subpleurais, justapleurais e da parede torácica, provavelmente porque há menor condução de corrente elétrica pelos nervos intercostais [9].

A realização de MWA é contraindicação relativa para paciente que possuem implantes como marcapassos, devido à pequena, embora provável, interferência da energia eletromagnética nesses aparelhos. A presença de cliques e grampos cirúrgicos também pode afetar a área da ablação [9].

A preparação para o procedimento inclui a assinatura de um termo de consentimento e realização prévia de exames laboratoriais. Em quase todos os casos a Tomografia Computadorizada é utilizada para direcionar as antenas de micro-ondas. Existem 6 sistemas de micro-ondas nos Estados Unidos e, embora o modo de obtenção de morte celular seja praticamente o mesmo, há diferenças nos parâmetros de operação. Três fatores podem afetar a zona de ablação: a frequência das micro-ondas, o poder do gerador e a ponta emissora de corrente [9].

A complicação imediata mais comum da MWA é o pneumotórax, com incidência variando de 8,5% a 39%. A dor é geralmente bem manejada com o uso de analgésicos simples; queimaduras de pele podem acontecer quando os tumores se encontram na parede torácica ou são mais periféricos. As síndromes “pós-ablação” são pouco comuns, mas podem ocorrer, principalmente, no fígado; outras complicações incomuns são angústia respiratória, hemoptise autolimitada, hemorragia pulmonar e empiema [9].

Após o procedimento, o paciente precisa ser acompanhado radiologicamente. Logo em seguida à MWA, a zona que sofreu ablação aparece opaca, com uma imagem em vidro fosco, a área ao redor fica hipodensa e essa imagem característica aumenta nas primeiras 24 horas e tende a reduzir nas semanas subsequentes. A formação de cavidades é também relatada e, em exames contrastados, a região pode ser visualizada devido a uma provável formação de tecido de granulação [9].

Falhas na redução na área de ablação, aumento de volume durante os sequenciamentos, desenvolvimento de imagens nodulares com aumento de 15 HU (Unidade Hounsfield) na densitometria e hipermetabólicas na PET-CT são sugestivas de recorrência local [9].

III.3.3 Crioablação

A crioablação percutânea (Percutaneous Cryoablation – PCT) é uma modalidade de ablação térmica que vem ganhando visibilidade na última década. Diferente das demais, ela utiliza temperaturas abaixo de 0°C e o desenvolvimento de uma área congelada é o modo de destruição celular.

Os modelos tecnológicos para PCT utilizam o gás argônio como meio de criogênese; a mudança do estado líquido para o gasoso diminui a temperatura das sondas, levando à morte celular na região. As áreas circunvizinhas às sondas podem atingir temperaturas próximas a -150°C e as zonas de variação de temperatura são chamadas de isotérmicas. Em sequência, é utilizado um ciclo de descongelamento com a utilização de gás hélio, que pode elevar a temperatura local a até 40°C. A sonda, então, utiliza gás hélio com uma chama de gás argônio para manter a temperatura em torno de -10°C, formando uma pequena bola de gelo, estabilizando o tecido. Esses ciclos de resfriamento e aquecimento são repetidos [9].

A morte celular é causada por mecanismos diretos, quando a temperatura fica rapidamente abaixo de -40°C , causando congelamento da água intracelular e formação de cristais de gelo que envolvem as organelas e a membrana celular, esse processo leva a disfunção enzimática e rompimento da membrana. Além disso, como há congelamento da matriz extracelular, por osmose, a água deixa o espaço intracelular, o que leva a um estado de estresse hiperosmótico, agravando os danos celulares. Durante o aquecimento, quando a água retorna à célula, causa tumefação e lise [9].

Há também morte celular por mecanismos indiretos de vasoconstrição, compressão dos vasos pela tumefação celular e congelamento do sangue nos pequenos vasos, proporcionando a hipóxia celular [9].

A PCT é preferencialmente utilizada em lesões menores que 3 cm, uma vez que os tumores maiores têm maior chance de recorrência devido à sua geometria de difícil acesso total durante os procedimentos de ablação; além disso, há uma maior chance de já haver metástases na presença desses tumores maiores.

Para sucesso da técnica, a zona de ablação deve se estender por pelo menos 1 cm em torno da sonda utilizada, o que permite não só o controle da ablação, como também o uso de múltiplas sondas. Deve-se promover uma zona de ablação que supere em pelo menos 8 mm o carcinoma [9].

A PCT tem como benefícios a preservação da arquitetura colagenosa e, além disso, a estrutura da árvore traqueobrônquica, os grandes vasos, os músculos e o diafragma permanecem intactos. Isso permite a realização da técnica em lesões próximas aos brônquios e às grandes veias [9]. Entretanto, semelhante à RFA, a crioablação sofre a o efeito da dissipação do resfriamento, o que aumenta o risco de recorrência da lesão.

Paciente com marcapassos e outros geradores elétricos podem ser submetidos à crioablação, já que o mecanismo da técnica não interfere nos circuitos elétricos. As contraindicações absolutas para a PCT são a presença de pneumonia e coagulopatias, porque pode haver sangramento intraalveolar, principalmente nos pacientes com enfisema e fibrose severas, levando a rápido rebaixamento da capacidade respiratória [9].

O procedimento pode ser realizado sob anestesia local, mas o uso de anestesia geral e intubação podem permitir a ventilação por um pulmão único, o que diminuiria a dissipação do resfriamento. O número de sondas utilizadas depende do tamanho da lesão e de sua geometria. O ciclo inicial de resfriamento dura em torno de 10 minutos, em seguida, é feito um ciclo de aquecimento por 8 minutos e, ao final, mais um ciclo de resfriamento por 10 minutos. Como já se sabe que essa técnica pode aumentar o risco de hemorragias, há sugestões para a seguinte sequência: 3 minutos de congelamento → 3 minutos de aquecimento → 7 minutos de congelamento → 7 minutos de aquecimento → 5 minutos de congelamento [9].

Após a PCT, pode-se prescrever uma terapia anti-inflamatória por 3 a 5 dias e o uso de antibióticos deve ser considerado quando houver hemorragia. O paciente deve ser submetido a uma radiografia de tórax 48 horas depois do procedimento. As principais complicações referidas são pneumotórax e hemorragia, esta última com maior incidência, entretanto, em geral, os casos são autolimitados e não requerem intervenção adicional. Outras complicações menos comuns incluem febre, hipertensão, rouquidão por ablação do nervo laríngeo recorrente, hemotórax e enfisema subcutâneo [9].

Não há um protocolo de seguimento após realização da PCT, mas recomenda-se que o paciente seja seguido com Tomografia Computadorizada no primeiro e no terceiro mês após o procedimento e depois a cada três meses por dois anos. Recomenda-se também a realização de um PET-CT nos meses 1, 6 e 12 pós-PCT. Imediatamente após a crioablação, a bola de gelo aparece hipodensa, comparada com o tumor original e tem medidas menores que 0 HU, ela representa o descongelamento e hemorragia locais [9].

Há poucos dados na literatura quanto ao seguimento radiológico após a PCT; alguns estudos demonstram a formação de grandes áreas de cavitação, até 80% maiores que o tumor original. Com o decorrer dos meses, essas cavitações regridem, sugerindo a reabsorção dos debrís necróticos regressão da zona cicatricial.

PET-CT é preferível para investigação da recorrência das lesões, uma vez que permite a visualização de metástases a distância. Os desfechos em longo prazo são escassos, mas sugerem taxas de sobrevivência semelhantes à ressecção sublobar e à RFA.

III.3.4 Ablação Estereotáxica

Com os avanços da tecnologia, uma nova técnica, a Radioterapia Ablativa Estereotáxica – Stereotactic Ablative Body Radiotherapy (SABR) -, passou a ser utilizada e tem resultados promissores. Este procedimento já é utilizado em outros tipos de cirurgia e tem como base a emissão precisa de feixes de radiação para partes do corpo que são anteriormente divididas em um sistema de coordenadas tridimensionais [3].

Na SABR, são utilizadas doses ablativas extremamente altas para radiação, fracionadas em 3 a 8 sessões dentro de um período de duas semanas de tratamento. Para a realização do procedimento, o paciente deve ser imobilizado evitando que se movimente, são feitas medidas da possível movimentação do tumor devido à respiração durante a incidência da radiação, a distribuição das doses é planejada de forma que recobre todo o tumor e diminui progressivamente para os tecidos ao redor da lesão a fim de minimizar a toxicidade [3].

Estudos realizados recentemente apontam que a toxicidade depende da localização do tumor, quanto mais central ele for, maiores são os riscos para a utilização da ablação estereotáxica. A

técnica tem sido recomendada para pacientes com lesões periféricas menores que 5 cm e que sejam inoperáveis [11].

Por ser menos invasiva e menos custosa que a lobectomia e por ter melhor custo-benefício que a radioterapia, há grandes expectativas em relação à Radioterapia Ablativa Estereotáxica [11]. Os resultados para a nova técnica têm sido encorajadores, relatando melhor taxa de controle local e maior sobrevida relacionada com até 3 anos de sobrevida aproximada de 90% no estágio I da doença [12,13].

As complicações mais comuns são pneumonite, atelectasia, fratura de costela, dermatites e plexopatia braquial para tumores mais periféricos; já os tumores mais centrais apresentam como complicações frequentes pneumonite, hemorragia maciça, fístulas e broncomalácia [11].

IV. METODOLOGIA

IV.1 Desenho do Estudo

Revisão sistemática sem metanálise.

IV.2 Elegibilidade dos estudos para serem incluídos na revisão sistemática

Serão considerados artigos publicados entre os anos de 2000 a 2013, de língua portuguesa, inglesa ou espanhola. Nessa revisão sistemática, serão analisados estudos de coorte, revisões sistemáticas e estudos transversais que possuam resumo, materiais e métodos e análises estatísticas confiáveis, publicados em revistas indexadas.

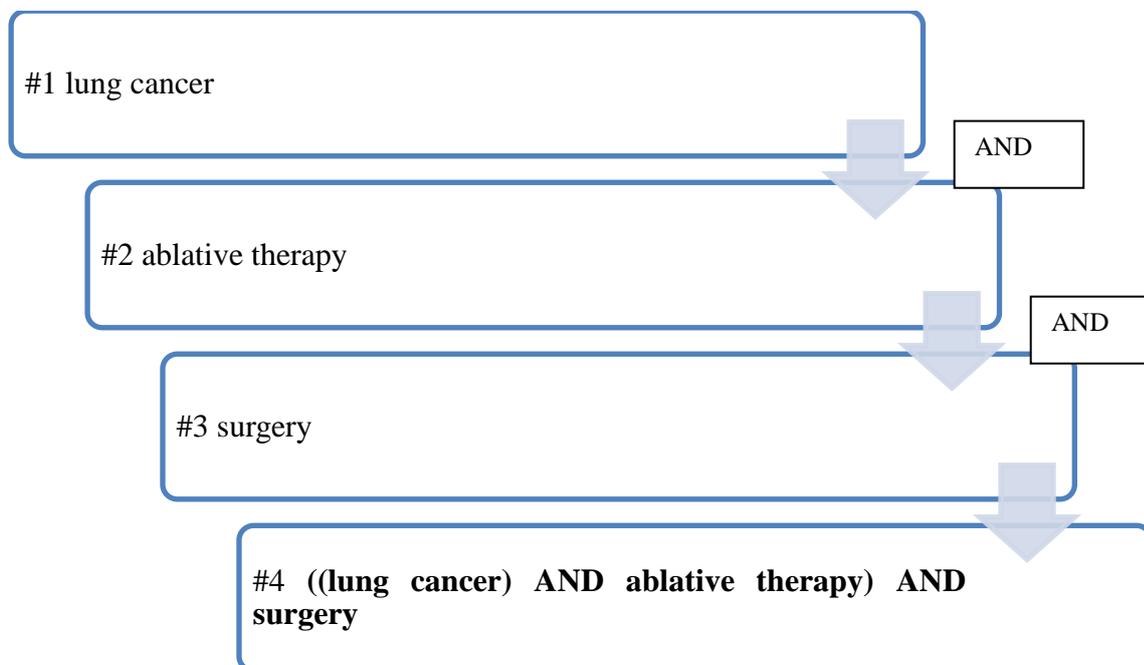
IV.3 Fontes de informação usadas para a pesquisa da literatura

Para o presente estudo, as fontes de informação para pesquisa serão o PubMed e o Bireme.

IV.4 Estratégias usadas para pesquisa da literatura

Para a realização da pesquisa no PUBMED e na Bireme, será utilizada a estratégia com busca por palavras-chave (método PPR: Problema, Preditor, Resultado) e restrição para artigos disponíveis sem pagamento, estudos apenas em humanos, conforme disposta na Figura 1.

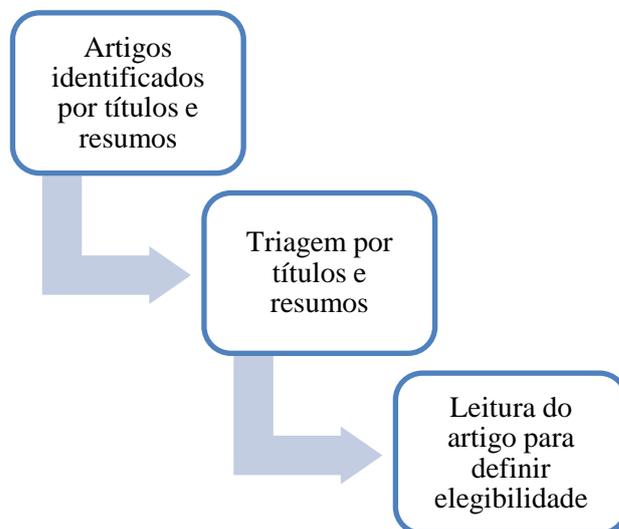
Figura 1. Estratégia para busca de artigos.



IV.5 Processo de seleção dos estudos para a revisão sistemática

A Figura 2 representa o processo utilizado para selecionar os artigos para a revisão sistemática.

Figura 2. Processo de seleção de artigos.

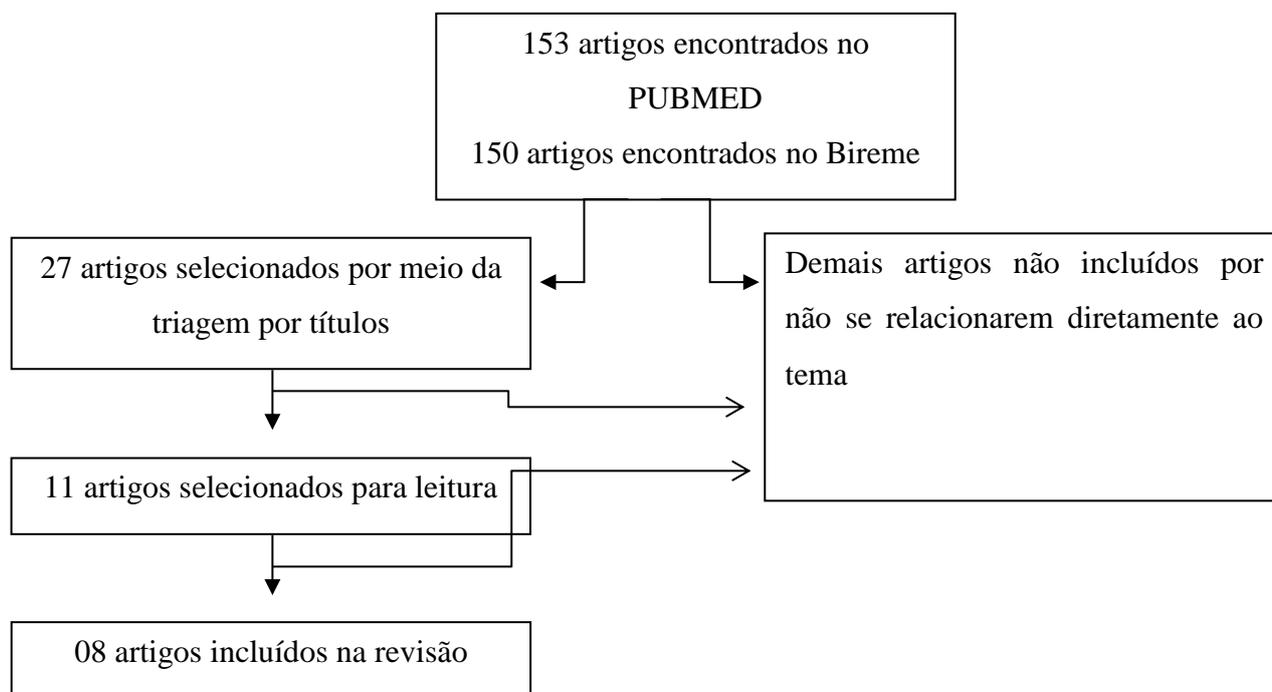


V. RESULTADOS

V.1. Seleção dos artigos

Após pesquisa realizada por meio da metodologia supracitada, foram encontrados 153 artigos no PUBMED e 150 artigos no Bireme, desses, a maior parte estava presente em ambas as fontes, a pesquisa no Bireme ofertou apenas quatro artigos diferentes do PUBMED. Foram selecionados 27 artigos relacionados ao tema a partir da seleção pelos títulos; 11 foram elencados para leitura final após revisão dos resumos e, por vezes, da metodologia dos artigos e, ao final, 8 foram incluídos na presente revisão. A figura 3 representa o resultado da busca de artigos na literatura.

Figura 3. Resultado da busca de artigos.



Os oito artigos incluídos na revisão foram publicados no período de 2010 a 2013, em língua inglesa, e têm desenhos variados. O Quadro 3 dispõe os artigos selecionados para o estudo, com seus respectivos autores, ano de publicação e as revistas nas quais foram publicados.

Quadro 3. Artigos selecionados.

Artigo	Autores	Ano de Publicação	Revista
Comparison of survival after sublobar resections and ablative therapies for stage I non-small cell lung cancer.	Zemlyak <i>et al.</i>	2010	Journal of the American College of Surgeons, 211(1), 68–72.
Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly.	Shirvani <i>et al.</i>	2012	International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 84(5), 1060–70.
Comparison between surgery and radiofrequency ablation for stage I non-small cell lung cancer.	Kim <i>et al.</i>	2012	European Journal of Radiology, 81(2), 395–9.
Treatment of early-stage lung cancer detected by screening: surgery or stereotactic ablative radiotherapy?	Senan <i>et al.</i>	2013	The Lancet Oncology, 14(7), e270–4.
Can stereotactic ablative radiotherapy in early stage lung cancers produce comparable success as surgery?	Shirvani <i>et al.</i>	2013	Thoracic Surgery Clinics, 23(3), 369–81.
Matched-pair and propensity score comparisons of outcomes of patients with clinical stage I non-small cell lung cancer treated with resection or stereotactic radiosurgery.	Varlotto <i>et al.</i>	2013	Cancer, 119(15), 2683–91.
Stage I-II non-small-cell lung cancer treated using either stereotactic ablative radiotherapy (SABR) or lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS): outcomes of a propensity score-matched analysis.	Verstegen <i>et al.</i>	2013	Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO, 24(6), 1543–8.
A radiation oncologist's and thoracic surgeon's view on the role of stereotactic ablative radiotherapy for operable lung cancer.	Timmerman & Fernando	2013	Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery, 25(1), 8–13.

V.2. Caracterização dos estudos

A ablação estereotáxica é a modalidade ablativa mais estudada até o momento. Dos artigos selecionados, três são revisões de literatura e os outros cinco artigos são coortes retrospectivas:

- Zemlyak (2010) realizou um estudo do tipo coorte retrospectiva, comparando a ressecção sublobar à ablação por radiofrequência e à crioablação percutânea
- Shirvani (2012) realizou um estudo do tipo coorte retrospectiva, comparando a lobectomia, ressecção sublobar, radioterapia, terapia de suporte e ablação estereotáxica
- Kim (2012) realizou um estudo do tipo coorte retrospectiva, comparando a pneumonectomia e a lobectomia à ablação por radiofrequência
- Senan (2013) realizou um estudo do tipo revisão de literatura sem metanálise, comparando a ressecção cirúrgica à ablação estereotáxica
- Shirvani (2013) também realizou um estudo do tipo revisão de literatura sem metanálise, comparando ressecção cirúrgica à ablação estereotáxica
- Varlotto (2013) realizou um estudo do tipo coorte retrospectiva, comparando lobectomia e ressecção sublobar à ablação estereotáxica
- Verstegen (2013) realizou um estudo do tipo coorte retrospectiva, comparando a toracoscopia por vídeo à ablação estereotáxica
- Timmerman & Fernando (2013) realizaram um estudo do tipo revisão de literatura sem metanálise, comparando a ressecção cirúrgica à ablação estereotáxica

V.3. Resultados dos estudos

O estudo de Zemlyak (2010), comparou os resultados de tratamento de 64 pacientes com câncer de pulmão não pequenas células em estágio I, diagnosticados por broncoscopia ou biópsia percutânea e estadiados por meio de PET CT, acompanhados do período de 2003 a 2008. Desses, 25 foram submetidos à ressecção ou segmentectomia, 12 à ablação por radiofrequência e 27 à crioablação percutânea.

O grupo SLR – Sublobar Resections (ressecção sublobar) – era composto por pacientes com lesões mais centrais e que fossem capazes de tolerar anestesia; o grupo RFA foi composto por pacientes com lesões mais periféricas, maiores ou iguais a 3 cm; já o grupo PCT possuía pacientes com enfisemas mais extensos e, em geral, com lesões menores que 3 cm. Todos os pacientes foram acompanhados por PET CT após 6 meses e Tomografia Computadorizada a cada três meses no primeiro ano e uma vez ao ano, posteriormente. O seguimento médio foi de 33 meses.

A sobrevida em 3 anos foi de 87,1%, 87,5% e 77% para os grupos SLR, RFA e PCT, respectivamente. A sobrevida livre de câncer em 3 anos foi 60,8% para o grupo SLR, 50% para o

grupo RFA e 45,6% para o grupo PCT. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

O estudo de Shirvani (2012), utilizou o banco de dados de beneficiários de planos de saúde dos Estados Unidos. Foram selecionados pacientes maiores que 66 anos, diagnosticados com câncer de pulmão, acompanhados no período de 2001 a 2007. Os indivíduos incluídos deveriam ter câncer de pulmão não pequenas células diagnosticado por patologia, tumores menores que 5 cm, ausência de metástases.

Foram comparadas cinco modalidades de tratamento, estratificando os pacientes em grupos submetidos à ressecção lobar e sublobar, radioterapia ablativa estereotáxica, radioterapia, lobectomia e observação. De um total de 10.923 pacientes, 6531 (58,9%) passaram por lobectomia, 1277 (11,7%) foram submetidos à ressecção sublobar, 1613 (14,8%) à radioterapia convencional, 1378 (12,6%) a cuidados de suporte, 124 (1,1%) à SABR.

Em 2 anos, a sobrevida foi 81,7% para pacientes do grupo lobectomia, 74,9% para o grupo ressecção sublobar, 58,9% para o grupo da SABR, 43,3% para o grupo da radioterapia convencional e 26,6% para o grupo cuidados de suporte. A sobrevida global e a sobrevida livre de doença não foram estatisticamente diferentes entre a lobectomia e a SABR: OR 0,71 com intervalo de confiança de 0,45 – 1,12; assim como ocorreu comparando a ressecção sublobar e a SABR: OR 0,82 com intervalo de confiança de 0,53 – 1,27.

Kim (2012), realizou um estudo para comparar a ablação por radiofrequência ao procedimento cirúrgico. Este foi o primeiro artigo com a proposta de comparar a RFA à cirurgia para o estágio I do câncer de pulmão não pequenas células. Foram coletados dados retrospectivos do período de 2000 a 2008 sobre pacientes submetidos à RFA ou à cirurgia no Chonbuk National University Hospital. Com a finalidade de evitar fatores confundidores na análise, os indivíduos tinham biópsia comprovando o estágio I do câncer de pulmão não pequenas células. Os pacientes submetidos à RFA possuíam comorbidades, funcionalidade pulmonar diminuída ou se recusaram a realizar cirurgia; já os pacientes do grupo cirúrgico foram submetidos à pneumonectomia ou lobectomia. Todos os pacientes foram seguidos com exames de imagem em intervalos de três meses para verificar recorrência local ou a distância.

Como resultados, analisaram 22 pacientes, 14 submetidos à cirurgia, 8 submetidos à RFA. Entre os grupos, não houve diferença estatisticamente significativa nas variáveis idade, gênero, tipo histológico ou tamanho do tumor. A média de sobrevida global foi de $33,18 \pm 7,9$ meses para o grupo RFA e $45,49 \pm 7,21$ meses para o grupo cirúrgico, com $p = 0,297$, ou seja, não houve diferença estatística entre os grupos. Pós- radioablação, a complicação mais frequente foi dor moderada, seguida de hemoptise e pneumotórax autolimitados.

Senan (2013), traz como consenso final que, em pacientes saudáveis com tumores periféricos, a ressecção cirúrgica ainda é a primeira escolha na linha de tratamento, uma vez que pode permitir com maior segurança o diagnóstico definitivo e o estadiamento. Indivíduos com alto risco cirúrgico ou com tumores de características possivelmente benignas devem ser informados sobre os possíveis benefícios da terapia com SABR e, a partir daí, juntamente com a equipe médica, devem decidir pelo melhor tratamento. Nos casos dos pacientes com doenças comprovadamente malignas, tratamentos locais não devem ser realizados, deve ser feita uma escolha da melhor conduta terapêutica sistêmica paliativa para cada um.

Em uma revisão, Shirvani (2013), aponta a radioablação estereotáxica como padrão para pacientes não operáveis. Entretanto, discute se essa mesma técnica também poderia ser adequada para pacientes com alto risco cirúrgico, posto que a cirurgia tem maior mortalidade pós-procedimento comparada à SABR e a técnica de ressecção anatômica *per se* aumenta a morbidade e pode diminuir a função pulmonar. Como exemplo, é citado um estudo japonês, no qual os pacientes foram tratados por SABR com 100 Gy (Gy = Gray: quantidade de energia de radiação ionizante absorvida por unidade de massa) e as taxas de recorrência local após 5 anos e de sobrevida global foram, respectivamente, 8,4% e 70,8%; essas taxas são comparáveis ao estudo do North American Lung Cancer Study Group, no qual as taxas pós-lobectomia foram de 6% e 70%. Entretanto, um estudo mais amplo e rigoroso deve ser realizado para comprovar ou não tais hipóteses.

Varlotto (2013), utilizou dados de paciente submetidos à ressecção de quatro diferentes instituições, no período de 1999 a 2008, além dos dados relacionados à SABR de uma instituição distinta, entre os anos de 2000 a 2008. Os pacientes foram estadiados por PET-CT e aqueles não submetidos à terapia adjuvante tiveram histologia confirmada por biópsia. A dose de radiação média na terapia estereotáxica foi de 60 Gy. Os indivíduos do grupo SABR eram mais velhos ($p < 0,001$) e apresentavam mais comorbidades ($p < 0,001$) que os do grupo cirúrgico.

Ao final da análise, permaneceram no estudo 317 pacientes: 137 no grupo SABR, 180 no grupo das ressecções, no qual os pacientes foram divididos nos subgrupos de lobectomia e ressecção sublobar. Foi realizada comparação após 2, 3 e 5 anos a partir dos procedimentos. A sobrevida global foi estatisticamente menor nos pacientes submetidos à SABR em relação àqueles que passaram por ressecção sublobar ($p < 0,003$) e lobectomia ($p < 0,0001$). Os controles de recidiva local (SABR X lobectomia: $p = 0,382$; SABR X ressecção sublobar: $p = 0,059$), regional e à distância (SABR X lobectomia: $p = 0,258$; SABR X ressecção sublobar: $p = 0,468$) não foram estatisticamente diferentes entre os grupos.

O estudo ainda comparou, por meio de análise multivariada, quais os possíveis fatores que interferem no *Total Recurrence Control* (controle de recorrência total – TRC) dos pacientes e no *Local-Regional Control* (controle locorregional – LRC). Em relação ao TRC, o tamanho do tumor

teve significância *borderline* ($p = 0,05$) para o grupo submetido aos procedimentos cirúrgicos, mas não relevante para o grupo SABR ($p = 0,636$). Quanto ao LRC, o tamanho do tumor também foi a única variável significativa ($p = 0,027$), e não variou entre os dois grupos.

Com a finalidade de comparar a SABR e a lobectomia vídeo-assistida, Verstegen (2013), realizou um estudo retrospectivo com base em um banco de dados de seis centros. Este foi o primeiro estudo comparando exclusivamente os desfechos dos tratamentos por lobectomia vídeo-assistida e SABR em paciente com câncer de pulmão não pequenas células em estágio I. Os pacientes incluídos possuíam doença em estágio I-II, diagnosticados por Tomografia Computadorizada de tórax e abdome superior, além do PET-Scan; foram considerados dados a partir de novembro de 2003. Para acompanhamento após conduta terapêutica selecionada, foram utilizadas TC de tórax e abdome 2 a 3 meses após procedimento, em seguida, semestralmente por 2 anos e depois, anualmente. O PET-Scan foi realizado apenas em casos suspeitos.

Ao final das análises, permaneceram no estudo dados de 128 pacientes (64 SABR e 64 lobectomias vídeo assistidas). O controle locorregional da doença 1 e 3 anos após procedimento para pacientes que realizaram SABR foi, respectivamente, 96,8% e 93,8%; já para aqueles que passaram por lobectomia, as taxas foram de 86,9% e 82,6%, com $p = 0,04$. A recorrência à distância ocorreu em 24 pacientes e não diferiu significativamente entre os grupos. A sobrevida global foi semelhante em ambos os grupos, 1 e 3 anos após SABR, as taxas foram 91,8% e 79,6%; 1 e 3 anos após lobectomia, as taxas foram 90,8% e 76,9%, respectivamente ($p = 0,83\%$).

Recorrência locorregional foi a primeira forma de recidiva relatada em 10 pacientes – 5 em cada grupo – e a metástase em 16 pacientes – 8 em cada grupo. A média de tempo sem recorrência no grupo que passou por lobectomia foi de 8,2 meses; naqueles que foram submetidos à SABR, 11,3 meses. A mortalidade 30 a 90 dias pós-ressecção foi de 1,6%, 8 pacientes precisaram ser reoperados por razões diversas como empiema, danos nos lobos ou hemorragia. Não houve mortalidade relatada no grupo SABR; relatos de toxicidade foram menores e menos graves nos pacientes submetidos à terapia estereotáxica em relação aos ressecados, com $p = 0,03$.

A partir de estudos holandeses e nórdicos utilizando a terapia por ablação estereotáxica para tumores não pequenas células periféricos, indicando boas taxas de controle local da doença e baixa toxicidade, a técnica passou a ser mais bem estudada, segundo Timmerman & Fernando (2013). Um estudo holandês, examinando desfechos de pacientes maiores que 75 anos tratados com SABR demonstrou que esses indivíduos tiveram aumento de sobrevida de três anos, fato que impulsiona a utilização da nova modalidade de tratamento. Entretanto, para pacientes com condições de serem operados, a SABR ainda não é recomendada uma vez que estudos randomizados de fase III, em geral, trazem como falha a pouca quantidade de pacientes ressecáveis – o câncer muitas vezes é diagnosticado em estágio avançado -, o que pode enviesar os resultados encontrados.

A seguir, o Quadro 4 agrega os estudos organizados em coortes retrospectivas acima citados, com seus respectivos autores, “n” do estudo, a sobrevida global dos pacientes após realização da técnica cirúrgica e da técnica ablativa investigadas, além dos valores de “p” encontrados pelos estudos após comparação entre as modalidades empregadas por cada grupo.

Quadro 4. Comparação das técnicas de tratamento dos artigos selecionados.

Artigo ¹	“n” do estudo	Sobrevida pós-cirurgia(%) ²	Sobrevida pós-ablação(%) ²	Valor de p
Zemlyak (2010)	64	Ressecção sublobar: 87,1	RFA: 87,5 PCT: 77	> 0,05
Shirvani (2012)	10923	Lobectomia: 81,7 Ressecção Sublobar: 74,9	SABR: 58,9	0,14 (SABR X Lobectomia) 0,38 (SABR X Ressecção sublobar)
Kim (2013)	22	Pneumonectomia/ Lobectomia: 77	RFA: 50	0,297
Varlotto (2013)	317	Lobectomia: 69,2 Ressecção Sublobar: 86,3	SABR: 40,9	0,004 (SABR X Lobectomia) 0,003 (SABR X Ressecção sublobar)
Verstegen (2013)	128	Toracoscopia por vídeo: 76,9	SABR: 79,6	0,83

¹: Estudos com desenho de coorte retrospectiva

²: Sobrevida em 24 a 36 meses

VI. DISCUSSÃO

O presente estudo utilizou uma metodologia passível de falhas, uma vez que existe a possibilidade de que artigos comparando tratamento cirúrgico à terapia ablativa não tenham sido selecionados, apesar da ampla e repetida busca na literatura atual. Apenas a combinação “lung cancer AND ablative therapy AND surgery” foi efetiva em apresentar artigos comparativos, as demais tentativas de busca foram, assim, descartadas.

Por se tratar de uma revisão sistemática sem metanálise, não se pode integrar os resultados obtidos nos artigos analisados em um valor único, ou seja, não foi possível estabelecer um resultado que representasse a sobrevida de pacientes submetidos à cirurgia e um outro relativo à técnica ablativa mais utilizada, no caso, a SABR. Além disso, foi realizada uma análise de artigos que comparam diferentes modalidades ablativas à cirurgia e os pacientes submetidos à técnica ablativa foram considerados não aptos à cirurgia (ressecáveis X irressecáveis). É feita, portanto, uma comparação entre grupos distintos, o que pode ser considerado um viés.

Apesar das limitações citadas, pode-se observar que a modalidade ablativa tem ganhado visibilidade crescente para tratamento do câncer de pulmão não pequenas células em virtude de ser uma técnica menos invasiva, quando comparada à cirurgia por lobectomia, ressecção sublobar ou pneumonectomia. Para realização da ablação, não há necessidade de toracotomia, o que acarreta em um menor tempo de internamento e menor taxa de complicações, sendo que a maioria destas é autolimitada, sem necessidade de internamento em unidade de terapia intensiva para tratamento.

Os oito artigos selecionados para análise final são publicações recentes, variando do período de 2010 a 2013. Dentre as quatro modalidades ablativas, a mais utilizada e estudada é a Ablação Estereotáxica, a técnica está presente em seis dos oito artigos selecionados para a presente revisão; dois artigos trazem dados comparativos utilizando a Ablação por Radiofrequência e apenas um sobre a Crioablação Percutânea; nenhum dos artigos encontrados na literatura expôs comparações entre a cirurgia e a Ablação por Micro-ondas ou mesmo entre a técnica cirúrgica e todas as modalidades ablativas em conjunto.

A metodologia utilizada por cada artigo foi distinta, fato que pode prejudicar a comparação entre os resultados por eles obtidos. O câncer de pulmão não pequenas células foi comprovado por biópsia somente nos estudos de Zemlyak (2010), Shirvani (2012), Kim (2013); no estudo de Varlotto (2013), a biópsia foi realizada somente para aqueles pacientes que não foram submetidos à terapia adjuvante. Em Verstegen (2013), o carcinoma foi diagnosticado somente por exames de imagem, o que pode suscitar que patologias diferentes podem ter sido consideradas como semelhantes.

Nenhum dos artigos originais utilizou desenho de estudo prospectivo, todos foram estudos observacionais retrospectivos, o que pode aumentar a quantidade de fatores confundidores; além disso, como as terapias ablativas ainda são relativamente novas e, portanto, pouco realizadas, a quantidade de pacientes selecionados nos artigos foi, em geral, pequena. Shirvani (2012), foi o estudo com maior número de pacientes selecionados – 10923 -, entretanto, apenas 1,1% deles (124 pacientes) foram submetidos à ablação estereotáxica; o resultado não ficou comprometido, pois o estudo utilizou métodos de análise multivariada para avaliação dos dados comparativos. Outro ponto que pode corroborar para o pequeno número de indivíduos nos estudos é que a doença é, em geral, descoberta em fases avançadas, quando os pacientes já não podem ser submetidos à ablação.

Os desfechos considerados nos artigos também variaram: Zemlyak (2010), e Shirvani (2012), apresentaram sobrevida global e sobrevida livre de doença como desfechos; Kim (2013), considerou apenas a sobrevida global; já Varlotto (2013) e Versteegen (2013), apresentaram sobrevida média e taxas de recidiva local, regional e à distância como desfechos.

Os artigos originais, em geral, demonstraram que os pacientes submetidos à terapia ablativa, independente da modalidade, têm sobrevida semelhante àqueles que sofreram intervenção cirúrgica – Quadro 4 -. Entretanto, em Varlotto (2013), a sobrevida global foi estatisticamente menor nos pacientes submetidos à SABR (40,9%) em relação àqueles que passaram por ressecção sublobar (86,3%) e lobectomia (69,2%): $p = 0,003$ (SABR X Ressecção sublobar) e $p = 0,004$ (SABR X Lobectomia).

Outro ponto limitante dos artigos é que a comparação entre a cirurgia e a técnica ablativa é realizada entre grupos de pacientes distintos, não comparáveis em todas as categorias. Em todos os casos, os pacientes submetidos à ablação foram aqueles que não puderam sofrer intervenção cirúrgica, seja por apresentarem comorbidades relevantes, seja por apresentarem tumorações maiores que as recomendadas para tratamento por terapia ablativa. Em geral, os pacientes tratados por ablação são mais idosos, o que também pode estar relacionado à maior prevalência de morbidades nesse grupo. Dessa forma, não se pode afirmar se o grupo submetido à cirurgia teria uma maior sobrevida média se fosse tratado por meio da ablação; o mesmo acontece com o grupo submetido à ablação, não se pode afirmar se esse grupo teria uma melhor resposta se tivesse condições de operabilidade.

Os três artigos de revisão de literatura selecionados Senan (2010), Shirvani (2013), Timmerman & Fernando (2013), estão em consenso em relação ao tratamento empregado para o câncer de pulmão: a primeira opção para os pacientes com condições de operabilidade é a cirurgia; o método cirurgia tem a vantagem adicional de estabelecer um diagnóstico histológico definitivo. Por outro lado, a ablação estereotáxica é apontada como modalidade segura e benéfica para pacientes não operáveis com taxas de sobrevida semelhantes às obtidas em cirurgias.

A partir do estudo realizado, pode-se vislumbrar que, em um futuro próximo, a terapia ablativa seja uma modalidade de escolha para tratamento de câncer de pulmão não pequenas células, tanto para pacientes com condições de operabilidade, quanto para aqueles que não as têm. Isso se deve ao fato de que a ablação tem proporcionado sobrevida global semelhante à cirurgia e a qualidade de vida dos paciente submetidos a essa técnica tem valor igual ou superior à modalidade cirúrgica, posto que as complicações da ablação são autolimitadas. A maioria dos pacientes tem alta 24 horas após o procedimento e os pacientes não apresentam perda de função pulmonar e o método pode ser empregado de forma segura e fácil, caso haja recorrência da doença [14].

Parece haver uma maior tendência de recorrência local e à distância do câncer quando a ablação é utilizada [17], entretanto, a possibilidade do uso de quimioterápicos aliado à terapia ablativa deve também ser pensada - antes, para adequar os tumores à ablação e depois, para eliminar células neoplásicas resistentes – semelhante ao que acontece hoje em pacientes com câncer nos estágios II e IIIA submetidos à cirurgia.

Há de se pensar em um novo papel para os pacientes nesse cenário que se projeta; como a ablação e a cirurgia são dois tratamentos curativos com diferenças significativas em relação à morbidade e à mortalidade, os pacientes precisam ser cada vez melhor informados, tendo papel relevante na escolha do método ao qual serão submetidos.

VII. CONCLUSÕES

1) A cirurgia ainda é o método de escolha para tratamento definitivo do câncer de pulmão não pequenas células em pacientes com condições de operabilidade.

2) Os estudos sugerem que a ablação estereotáxica pode ser empregada para tratamento de tumores não pequenas células periféricos, em pacientes que não podem ser operados. Entretanto, ainda não se pode afirmar que pacientes ressecáveis poderiam se beneficiar da técnica não invasiva, já que estudos prospectivos de fase III, os quais necessitam da randomização dos participantes, são de difícil aplicabilidade.

3) Há uma necessidade não somente de mais estudos quanto à utilização das técnicas ablativas, como também de uma maior experiência médica em relação à ablação; antes disso, não se poderá afirmar quais os pacientes se beneficiariam das técnicas.

VIII. SUMMARY

Background: The lung cancer has high rates of morbimortality, it's related with poor prognosis and low life expectancy. Presently, the available therapies are chemotherapy, radiotherapy and conservative surgery, which exhibit low overall survival. In this context, the use of ablative therapy is raising and there are different methods - Radiofrequency Ablation, Microwave Ablation, Percutaneous Cryoablation, Stereotactic Ablative Body Radiotherapy – that provide a new perspective of increased survival and improved quality of life for patients. **Objectives:** Compare survival of patients with non-small cell lung cancer in early stage undergoing ablation compared to those undergoing surgical procedures. **Methods:** research of articles in PubMed and Bireme, using the keywords “lung cancer”, “ablative therapy”, “surgery”. **Results:** After conducting pre-selection of items through by reading the titles and abstracts, 13 articles were selected; these remained in this review 8 articles. **Discuss:** In general, studies show that ablative therapy provides similar overall survival to surgery for patients. Nevertheless, the rate of disease recurrence after ablation appears to be greater. **Conclusion:** Surgery is the standardized treatment to non-small cell lung cancer, despite this, ablative methods have gained spotlight in this setting. More studies are needed so that we can establish the real benefits of ablation.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. King H. Global Cancer Control 1. World Cancer Report 2008. International Agency for Research on Cancer. Disponível em: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/>.
2. Brasil. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde. 2014. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pulmao>.
3. Goldsmith C & Gaya A. (2012). Stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) for primary and secondary lung tumours. *Cancer Imaging : The Official Publication of the International Cancer Imaging Society*, 12 (October), 351–60. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3460596/>.
4. Husain AN. O Pulmão. In: Robbins & Cotran, editores. *Patologia: bases patológicas das doenças* (8 ed), 2010; 685-745.
5. Geib G, Roithmann S. Câncer de Pulmão Não Pequenas Células. Seção V. Tumores sólidos. In: Hoff PM, editor. *Tratado de Oncologia*, 2013; 1543-1562.
6. Ambrogi MC, Fontanini G, Cioni R, *et al.* (2006). Biologic effects of radiofrequency thermal ablation on non-small cell lung cancer: results of a pilot study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 131(5), 1002–6. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16678582>.
7. Lee JM, Jin GY, Goldberg SN, *et al.* (2003). Radiology Ablation for Inoperable Non – Small Cell Lung Cancer and Metastases : Preliminary Report. *Vascular and Interventional Radiology*, 125–134. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14645875>.
8. McTaggart RA, Dupuy DE. (2007). Thermal ablation of lung tumors. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, 10(2), 102–13. Disponível em: [http://www.techvir.com/article/S1089-2516\(07\)00080-7/abstract](http://www.techvir.com/article/S1089-2516(07)00080-7/abstract).
9. Sharma A, Abtin F, Shepard JA. (2012). Image-guided ablative therapies for lung cancer. *Radiologic Clinics of North America*, 50(5), 975–99. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22974782>.
10. Das M, Abdelmaksoud MHK, Loo BW, Kothary N. (2010). Alternatives to surgery for early stage non-small cell lung cancer-ready for prime time? *Current Treatment Options in Oncology*, 11(1-2), 24–35. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20577833>.

11. Chan OS, Yeung RM, Hung AW, *et al.* (2012). Stereotactic ablative radiotherapy for medically inoperable early stage lung cancer: early outcomes. *Hong Kong Medical Journal = Xianggang Yi Xue Za Zhi / Hong Kong Academy of Medicine*, 18(5), 412–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23018069>.
12. Renaud S, Falcoz PE, Olland A, Massard G. (2013). Is radiofrequency ablation or stereotactic ablative radiotherapy the best treatment for radically treatable primary lung cancer unfit for surgery? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 16(1), 68–73. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23054908>.
13. Modesto A, Giron B, Massabeau C, *et al.* (2013). Radiofrequency ablation for non-small-cell lung cancer in a single-lung patient: Case report and review of the literature. *Lung Cancer* 80. 341–343. Elsevier Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23474129>.
14. Zemlyak A, Moore WH, Bilfinger TV. (2010). Comparison of survival after sublobar resections and ablative therapies for stage I non-small cell lung cancer. *Journal of the American College of Surgeons*, 211(1), 68–72. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610251>.
15. Shirvani SM, Jing Jiang MS, Chang JY, *et al.* (2012). Comparative effectiveness of 5 treatment strategies for early-stage non-small cell lung cancer in the elderly. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 84(5), 1060–70. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22975611>.
16. Kim SR, Han HJ, Park SJ, *et al.* (2012). Comparison between surgery and radiofrequency ablation for stage I non-small cell lung cancer. *European Journal of Radiology*, 81(2), 395–9. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0720048X11000970>.
17. Senan S, Paul MA, Langerwaard FJ. (2013). Treatment of early-stage lung cancer detected by screening: surgery or stereotactic ablative radiotherapy? *The Lancet Oncology*, 14(7), 270–4. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23725709>.
18. Shirvani, SM, Chang JY, Roth JA. (2013). Can stereotactic ablative radiotherapy in early stage lung cancers produce comparable success as surgery? *Thoracic Surgery Clinics*, 23(3), 369–81. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23931020>.
19. Varlotto J, Fakiris A, Flickinger J, *et al.* (2013). Matched-pair and propensity score comparisons of outcomes of patients with clinical stage I non-small cell lung cancer treated with resection or stereotactic radiosurgery. *Cancer*, 119(15), 2683–91. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23605504>.

20. Versteegen NE, Oosterhuis JW, Palma DA, *et al.* (2013). Stage I-II non-small-cell lung cancer treated using either stereotactic ablative radiotherapy (SABR) or lobectomy by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS): outcomes of a propensity score-matched analysis. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 24(6), 1543–8. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425947>.
21. Timmerman RD, & Fernando HC. (2013). A radiation oncologist's and thoracic surgeon's view on the role of stereotactic ablative radiotherapy for operable lung cancer. *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 25(1), 8–13. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23800524>.