



Eficácia da radiofrequência no tratamento do câncer renal localizado. Revisão sistemática

Ubirajara Ferreira
Otávio Clark
Antônio Carlos Lima Pompeo
Francisco Flávio Horta Bretas
Marcus Sadi
Walter José Koff
Nelson Rodrigues Netto Jr.

Introdução	Pág. 05
Métodos	Pág. 06
Resultados	Pág. 07
Discussão	Pág. 08
Conclusão	Pág. 10
Referências	Pág. 11
Autores	Pág. 12

Caro colega, visite nossa Homepage
www.CoBEU.com.br

Comitê Brasileiro de Estudos em Uro-Oncologia (CoBEU)

Ubirajara Ferreira [TiSBU] - Presidente

Otávio Clark [Oncologista]

Antônio Carlos Lima Pompeo [TiSBU]

Francisco Flávio Horta Bretas [TiSBU]

Marcus Sadi [TiSBU] - Secretário

Walter José Koff [TiSBU]

Nelson Rodrigues Netto Jr [TiSBU]

Estima-se que em 2008 houve 54.390 novos casos diagnosticados de câncer renal e que 13.010 morreram por esta doença. Baseados em dados atuais, 1,38% das pessoas nascidas serão acometidas por câncer renal durante a vida. Cerca de 60% dos casos diagnosticados correspondem a tumores localizados, enquanto, apesar de toda a evolução dos métodos de diagnóstico precoce, ainda 20% dos casos são diagnosticados já na presença de metástases⁽¹⁾. A sobrevida câncer-específica em 5 anos é, respectivamente, de 90% e 10%, para os pacientes portadores de doença localizada e metastática⁽¹⁾.

O tratamento convencional para este tipo de neoplasia é a nefrectomia radical. Para pacientes com comprometimento da função renal, portadores de rim único, tumores bilaterais e muitos casos de tumores pequenos e periféricos, mesmo nos pacientes com rim contralateral normal, têm sido preconizados procedimentos cirúrgicos poupadores de néfrons, cujos resultados oncológicos são comparáveis ao tratamento clássico^(1,2).

Com a disseminação e a melhoria dos métodos de imagem, tem havido um crescimento substancial na detecção de tumores renais menores de 4 cm⁽²⁾.

Estes incidentalomas são tipicamente de baixo grau e estão associados a significativa sobrevida doença-específica quando comparados com lesões detectadas por exame direto. Apesar disso, progressão não é incomum e muitas vezes o clínico se depara com um dilema entre as várias opções de tratamento ou até mesmo o acompanhamento vigiado⁽³⁾.

Mais recentemente, algumas alternativas de terapia minimamente invasiva foram introduzidas. A ablação do tumor por radiofrequência (RF) é um método aprovado pelo FDA. Seu princípio físico é causar necrose tecidual por coagulação.

Nos últimos anos tem havido um incremento no uso deste método nos tumores renais periféricos, com o intuito de preservar o tecido renal sadio contíguo ao tumor. Todavia, as doses utilizadas, a eficácia do método e a sua segurança ainda estão por ser avaliadas adequadamente.

O presente estudo tem por objetivo avaliar a literatura existente a respeito deste método e, através da seleção dos trabalhos com melhor evidência científica possível, tentar responder algumas das perguntas existentes sobre esta alternativa terapêutica.

MÉTODOS

O CoBEU realizou uma revisão sistemática da literatura, com o objetivo de determinar se o uso da radiofrequência é eficaz no tratamento do câncer renal. Incluímos estudos prospectivos, com no mínimo dez pacientes tratados com a técnica de RF e que tenham relatado aspectos clínicos da intervenção. Excluímos estudos sobre aspectos puramente técnicos da RF.

Para localizar os estudos que preenchessem os critérios de inclusão, realizou-se uma busca nas principais bases de dados informatizadas (MEDLINE, LILACS e CENTRAL).

As referências obtidas pela estratégia de busca foram lidas por um dos pesquisadores e aquelas consideradas relevantes foram identificadas para a obtenção do artigo na íntegra. Estes artigos foram, então, lidos por pelo menos dois dos pesquisadores do CoBEU, que determinaram se preencheriam os critérios de inclusão.

De cada estudo incluído procuramos extrair os dados referentes a:

1. Número e tamanho dos tumores
2. Realização de biópsia prévia à cirurgia
3. Índice de biópsias pré e pós-operatórias
4. Índices de falha de tratamento, recorrência e de reintervenção
5. Seguimento médio
6. Sobrevida livre de progressão (SLP)
7. Sobrevida câncer-específica (SCE)
8. Sobrevida global (SG)
9. Complicações

Considerou-se falha do método quando logo após o tratamento pela RF não houve modificação dos parâmetros de imagem iniciais ou quando a biópsia realizada após o tratamento ou a peça retirada por algum método convencional evidenciou presença de tumor residual.

Considerou-se recorrência quando houve pelo menos um exame de imagem considerado satisfatório quanto ao desaparecimento do tumor (segundo os padrões preconizados de controle tomográfico ou de ressonância).

Das estratégias de busca, 66 referências foram selecionadas, e apenas 9 foram incluídas^(2,4-11). Os resultados principais destes estudos podem ser vistos na tabela. O artigo de Levinson deixou dúvidas sobre se era prospectivo ou retrospectivo, mas decidimos por incluí-lo⁽⁷⁾, por ser o estudo com o maior tempo de seguimento que encontramos.

O tempo médio de seguimento nos estudos variou de 9,8 a 62 meses. O tamanho do tumor nos pacientes estudados variou entre 1 cm e 7 cm, mas a média dos tumores não ultrapassou 3,2 cm em nenhum dos estudos.

Os dados de sobrevida foram relatados em apenas três dos estudos^(7,9,11). A SLP variou entre 90,3% e 96,8% e a SCE foi de 100% em dois dos três estudos, sendo que Park relatou 98% de SCE⁽¹¹⁾. A SG variou bastante, entre 68,7%⁽⁹⁾ e 92,3%⁽¹¹⁾. O outro dos três estudos que relatou este end point mostrou 71% de SG⁽⁷⁾.

Os índices de falha de tratamento, conforme definido pelos autores, variaram bastante, entre 3,2%⁽⁷⁾ e 100%⁽²⁾. Muito variáveis também foram os índices de recorrência: 3,1% no estudo de Park⁽¹¹⁾ e 11% no estudo de Mylona⁽¹⁰⁾.

Apesar de haver vários métodos alternativos para a realização de intervenções cirúrgicas poupadoras de néfrons nos casos de câncer renal, somente a nefrectomia parcial aberta e, mais recentemente, a nefrectomia parcial laparoscópica, provaram ser oncológicamente eficientes, a longo prazo.

Em 1997, Zlotta et al. foram os primeiros a descrever a RF como alternativa terapêutica nos pacientes com câncer renal⁽¹²⁾. Desde então, as séries de casos publicadas têm seguimento médio ainda muito curto e resultados extremamente variáveis para conclusões definitivas, como mostrado aqui.

Mesmo após a busca intensa na literatura, não foi possível encontrar nenhum estudo prospectivo com grandes séries de pacientes nem nenhum estudo randomizado, comparando este com outros métodos existentes. Somente nove estudos com qualidade metodológica apenas mediana foram encontrados.

Pela análise desta série estudada, depreende-se que a média do tamanho tumoral encontrava-se entre 2 e 3 cm. Alguns autores relatam que na maioria dos casos em que houve falha ou recidiva o tumor

tinha tamanho inicial superior a 3 cm, afirmando que este pode ser um fator importante para explicar o mau resultado obtido⁽⁶⁾.

Um aspecto que pode ter gerado falsos resultados na presente análise foi o fato de que apenas quatro dos nove estudos^(2,6,8,9) realizaram biópsias prévias em todos os pacientes a serem abordados, certificando assim que se tratava de neoplasias malignas e não benignas. Três outros estudos efetuaram biópsias em 47%, 58% e 89%^(5,7,11) dos pacientes, ficando assim prejudicada a avaliação de recidiva tumoral entre outros parâmetros a serem analisados e comparados.

Alguns centros têm realizado biópsia após a ablação para a detecção da falha ao tratamento por RF, ao passo que outros têm empregado técnicas de imagem pós-contraste, o que traz falta de uniformidade para a análise.

Enquanto a doença viável grosseira pode ser detectável através de exames de imagem pós-RF, doença microscópica pode requerer métodos histopatológicos ou um seguimento de maior duração para o seu aparecimento.

Isto pode explicar os dados recentes de que neoplasia viável pode estar presente na biópsia pós-ablação, a despeito de exames radiográficos normais. Weight et cols. demonstraram que após seis meses de ablação por RF, 46,2% (6/13) dos pacientes que tinham CT e RM com parâmetros aceitos como evidenciando sucesso terapêutico pós-RF apresentavam biópsia positiva para câncer renal⁽¹³⁾.

Dos nove trabalhos selecionados, apenas dois realizaram biópsia em 100% dos casos tratados por RF^(6,9). Os índices de falha foram muito discrepantes, variando entre 3,2% a 100%. Isto se deveu ao método de avaliação empregado para a definição de sucesso ou não do método. Nos estudos em que a biópsia pós-RF foi utilizada, os índices de cura foram piores, quando comparados aos estudos em que foi usada avaliação pura de imagem.

Esta modalidade terapêutica ainda é muito recente. O seguimento médio dos pacientes, nos diversos estudos, variou de 9,8 a 62 meses, sendo que apenas dois estudos seguiram os pacientes por três anos ou mais. Apesar de serem os autores com maior tempo de avaliação de seus pacientes,

Levinson e cols.⁽⁷⁾ demonstram dados com seguimento médio pouco superior a cinco anos, impossibilitando a comparação com métodos terapêuticos clássicos.

A recorrência tumoral variou quase três vezes entre os estudos (de 3,1% a 11,1%); porém, a quase totalidade dos autores admite que o retratamento é possível, com altos índices de sucesso.

A sobrevida livre de progressão e câncer-específica variou entre 90,3% e 100%, o que denota que este método parece ser promissor quando se analisam dados relativos à resposta clínica. Já a sobrevida global ficou entre 68,7% a 92,3%, muito abaixo quando se comparam tais resultados com os obtidos com as séries que relatam sobrevida global após nefrectomia parcial nos tumores renais.

Este fenômeno é explicável pelo fato da grande parte dos pacientes selecionados para tratamento com este método minimamente invasivo não apresentar condições clínicas previamente satisfatórias.

As complicações da RF são infrequentes, girando entre 5,1% e 20,6% e, em geral de pequena monta.

CONCLUSÃO

Pela não existência de dados consistentes, advindos de estudos bem desenhados, que expressem resultados confiáveis quanto à eficácia da RF em debelar a neoplasia renal inte-

gralmente e pelo curto seguimento dos casos tratados, o CoBEU considera esta modalidade terapêutica, apesar de promissora, como experimental.

Tabela. Resultados principais dos estudos incluídos:

Autor	Levinson	Mylona	Breen	Klingler	Park	McDougal	Michaels	Matlaga	Jacomides
Tamanho do tumor em cm (média)	1 a 4 (2)	1 a 7	1 a 7 (3)	1 a 4 (2,2)	1 a 4,2 (2,4)	1 a 7 (3,2)	1,5 a 3,5 (2,4)	1,4 a 8 (3,2)	0,9 a 3,6 (2)
SLP%	90,30				96,80	93,70			
SCE%	100,00				98,00	100,00			
SG%	71,00				92,30	68,70			
Reintervenção %	12,90	33,30	11,40						
Seguimento médio (meses)	62	31			25	55			9,8
Biópsia pré%	58,00			100,00	89,00	100,00	100,00	100,00	47,00
Biópsia pós%				100,00			100,00		
N. e tumores	31	18	105	17	94	20	20	10	17
Falha%	3,20	33,30	20,90	23,50			100,00	20,00	5,80
Recorrência %	9,60	11,10	9,50		3,10	5,00			

Legendas:

SLP – sobrevida livre de progressão;

SCE – sobrevida câncer-específica;

SG – sobrevida global;

N – número

1. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlander N, Horner MJ, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/; National Cancer Institute; 2008.
2. Michaels MJ, Rhee HK, Mourtzinou AP, Summerhayes IC, Silverman ML, Libertino JA. Incomplete renal tumor destruction using radio frequency interstitial ablation. *J Urol.* 2002 Dec;168(6):2406-9; discussion 9-10.
3. Sweeney JP, Thornhill JA, Graiger R, McDermott TE, Butler MR. Incidentally detected renal cell carcinoma: pathological features, survival trends and implications for treatment. *Br J Urol.* 1996 Sep;78(3):351-3.
4. Breen DJ, Rutherford EE, Stedman B, Roy-Choudhury SH, Cast JE, Hayes MC, et al. Management of renal tumors by image-guided radiofrequency ablation: experience in 105 tumors. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007 Sep-Oct;30(5):936-42.
5. Jacomides L, Ogan K, Watumull L, Cadeddu JA. Laparoscopic application of radio frequency energy enables in situ renal tumor ablation and partial nephrectomy. *J Urol.* 2003 Jan;169(1):49-53; discussion.
6. Klingler HC, Marberger M, Mauermann J, Remzi M, Susani M. 'Skipping' is still a problem with radiofrequency ablation of small renal tumours. *BJU Int.* 2007 May;99(5):998-1001.
7. Levinson AW, Su LM, Agarwal D, Sroka M, Jarrett TW, Kavoussi LR, et al. Long-term oncological and overall outcomes of percutaneous radio frequency ablation in high risk surgical patients with a solitary small renal mass. *J Urol.* 2008 Aug;180(2):499-504; discussion
8. Matlaga BR, Zagoria RJ, Woodruff RD, Torti FM, Hall MC. Phase II trial of radio frequency ablation of renal cancer: evaluation of the kill zone. *J Urol.* 2002 Dec;168(6):2401-5.
9. McDougal WS, Gervais DA, McGovern FJ, Mueller PR. Long-term followup of patients with renal cell carcinoma treated with radio frequency ablation with curative intent. *J Urol.* 2005 Jul;174(1):61-3.
10. Mylona S, Kokkinaki A, Pomoni M, Galani P, Ntai S, Thanos L. Percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas in patients with solitary kidney: 6 years experience. *Eur J Radiol.* 2009 Feb;69(2):351-6.
11. Park S, Anderson JK, Matsumoto ED, Lotan Y, Josephs S, Cadeddu JA. Radiofrequency ablation of renal tumors: intermediate-term results. *J Endourol.* 2006 Aug;20(8):569-73.
12. Zlotta AR, Wildschutz T, Raviv G, Peny MO, van Gansbeke D, Noel JC, et al. Radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) is a possible new modality for treatment of renal cancer: ex vivo and in vivo experience. *J Endourol.* 1997 Aug;11(4):251-8.
13. Weight CJ, Kaouk JH, Hegarty NJ, Remer EM, O'Malley CM, Lane BR, et al. Correlation of radiographic imaging and histopathology following cryoablation and radio frequency ablation for renal tumors. *J Urol.* 2008 Apr;179(4):1277-81; discussion 81-3.

AUTORES

Ubirajara Ferreira, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular da Disciplina de Urologia da Unicamp. Responsável pelo Setor de Uro-Oncologia do HC/Unicamp. Responsável pelo Departamento de Oncologia da SBU, biênio 2000/2001.

Otávio Clark, Oncologista Clínico, PhD

Oncologista, PhD. Especialista em Medicina Baseada em Evidências.
Diretor do Núcleo Brasileiro de Oncologia Baseada em Evidências.

Antônio Carlos Lima Pompeo, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Livre-Docente da Clínica Urológica do HC/FMUSP. Diretor do Departamento de Uro-Oncologia da SBU, biênio de 2004/2005. Professor Adjunto de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC.

Francisco Flávio Horta Bretas, Urologista [TiSBU]

Coordenador do Departamento de Urologia do Hospital Mater Dei - Belo Horizonte/MG.
Presidente da SBU - Seção MG, biênio de 2002/2003.

Marcus Sadi, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular de Urologia da Unisa/SP. Professor Adjunto e Livre-Docente de Urologia da Unifesp.
Responsável pelo Departamento de Oncologia da SBU, biênio de 2002/2003.

Walter José Koff, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular da Disciplina de Urologia da UFRGS. Presidente da SBU, biênio de 2004/2005.

Nelson Rodrigues Netto Jr, Urologista, PhD [TiSBU]

Professor Titular e Chefe da Disciplina de Urologia da Unicamp. Presidente da SBU, biênio de 1992/1993.



Editora Planmark Ltda.

Rua Basílio da Cunha, 891 - V. Mariana - São Paulo - SP - CEP 01544-001

Tel.: (11) 2061-2797 - E-mail: atendimento@editoraplanmark.com.br

© 2009 Editora Planmark Ltda. Todos os direitos reservados.

Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida ou transmitida,

sejam quais forem os meios empregados, sem a autorização prévia por escrito da Editora Planmark Ltda.

O conteúdo desta publicação é de responsabilidade exclusiva de seu(s) autor(es) e não reflete necessariamente a posição da Editora Planmark Ltda. e da Novartis Biociências S.A.

www.editoraplanmark.com.br

ZOMETA[®]
ácido zoledrônico



USO ADULTO. Forma farmacêutica e apresentações: Solução concentrada para infusão acondicionada em frasco-ampola de plástico incolor. Embalagem contendo 1 frasco-ampola de 5 ml. Indicações:

· Prevenção de eventos relacionados ao esqueleto (fraturas patológicas, compressão espinhal, radioterapia/cirurgia nos ossos ou hipercalcemia induzida por tumor) em pacientes com tumor maligno avançado com comprometimento ósseo. · Tratamento da hipercalcemia induzida por tumor. Posologia: Para tratamento de metástases ósseas e de lesões osteolíticas em associação com terapêutica antineoplásica padrão, a dose recomendada é 4 mg administrada por infusão intravenosa durante 15 minutos, cada 3 ou 4 semanas. Para o tratamento da HIT – Hipercalcemia induzida por tumor, a dose recomendada é de 4 mg administrada em infusão intravenosa única, durante 15 minutos. Pacientes que mostrarem resposta completa e recaída ou que são refratários ao tratamento inicial, devem ser retratados com Zometa 8 mg administrado em infusão intravenosa única, durante 15 minutos. No entanto, deve haver espera de pelo menos uma semana antes do retratamento de forma a permitir uma resposta completa da dose inicial. Não deve haver ajuste de dose em pacientes com problemas renais leves a moderados. Contra-indicações: pacientes grávidas, lactantes, pacientes com hipersensibilidade clinicamente significativa ao ácido zoledrônico ou, outros bisfosfonatos ou a qualquer um dos componentes da formulação. Precauções e advertências: Monitorar os parâmetros metabólicos padrões relacionados com a hipercalcemia como, níveis séricos de cálcio, fosfato e magnésio, assim como de creatinina sérica. Em vista do impacto potencial dos bisfosfonatos na função renal, e a falta de amplos dados de segurança clínica em pacientes com insuficiência renal grave com Zometa; o seu uso nesta população não é recomendado. Em pacientes que necessitem de repetidas doses de Zometa, a creatinina sérica deve ser determinada antes da administração de cada dose. Se a função renal estiver deteriorada, o tratamento deve ser interrompido. Em função dos dados clínicos limitados para pacientes com insuficiência hepática severa, não há recomendações específicas para esta população de pacientes. Em pacientes com risco de insuficiência cardíaca, deve ser evitada a hidratação excessiva. Não há experiência em crianças. Interações medicamentosas: O ácido zoledrônico não apresenta ligação importante às proteínas plasmáticas e às enzimas do P450 humano, in vitro, mas não foram realizados estudos formais de interação clínica. Recomenda-se precaução quando os bisfosfonatos são administrados com aminoglicosídeos, uma vez que estes agentes podem ter um efeito aditivo, resultando num nível sérico de cálcio mais baixo durante períodos mais prolongados do que o requerido. Deve-se ter cautela quando usado com outras drogas potencialmente nefrotóxicas. Também deve-se ter atenção à possibilidade de desenvolvimento de hipomagnesemia durante o tratamento. Em pacientes com mieloma múltiplo, o risco de disfunção renal pode ser aumentado quando bisfosfonatos intravenosos são utilizados em combinação com talidomida. Reações adversas: As reações adversas ao ZOMETA são geralmente leves e transitórias, e semelhantes às relatadas para outros bisfosfonatos. Aumento da temperatura corporal; comumente, síndrome tipo gripe consistindo de febre, fadiga, arrepios, e dores nos ossos, juntas e/ou músculos; anemia, dor de cabeça; freqüentemente, a redução da excreção de cálcio renal é acompanhada pela queda dos níveis séricos de fosfato; o cálcio sérico deve cair à níveis assintomáticos de hipocalcemia; ocasionalmente: reações gastrointestinais como, náuseas e vômitos; perda de apetite; reações no local da infusão como, vermelhidão ou inchaço; elevação da creatinina sérica, alguns casos de rash (erupção) e prurido; casos isolados de conjuntivite; alguns relatos de comprometimento da função renal, mas sem o estabelecimento da relação causal. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO RESTRITO À HOSPITAIS.** Reg. MS n° 1.0068.0154 Informações completas para prescrição disponíveis mediante solicitação.

ZOMETA[®]
ácido zoledrônico 
Reg. MS.: 1.0068.0154

 **NOVARTIS**
ONCOLOGIA

SIC - Serviço de Informação ao Cliente
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com

Novartis Biociências S.A.
www.novartis.com.br