

# Atualização terapêutica

O objetivo desta seção é trazer ao leitor, de maneira crítica e prática, uma análise das opções terapêuticas disponíveis e dos mais recentes avanços terapêuticos em determinado campo. As atualizações serão elaboradas por especialistas nas diversas áreas da saúde que terão a oportunidade de compartilhar com o leitor sua experiência aliada às melhores evidências científicas.

*Marcia Regina Pinho Makdisse*

Editora da seção

## Avanços no tratamento minimamente invasivo do câncer de pulmão

Ricardo Sales dos Santos\*

\* Cirurgião do Tórax, Fellow e Instrutor em Cirurgia Minimamente Invasiva, Transplante Pulmonar e Cirurgia Robótica pelas Universidades de Pittsburgh e Boston, EUA; Coordenador do Centro de Cirurgia Torácica Minimamente Invasiva do Hospital Israelita Albert Einstein – HIAE, São Paulo (SP), Brasil.

### INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão (CP) continua sendo a principal causa de morte por neoplasia globalmente. Estima-se que aproximadamente 215.000 pessoas morreram devido à neoplasia pulmonar nos Estados Unidos, no ano de 2008. No Brasil, os números absolutos são bem menores, apesar da prevalência de tabagismo ser equivalente à do hemisfério Norte, ficou estimada em menos de 30 mil as mortes causadas por CP em nosso país. Tais números podem estar relacionados à baixa notificação dos casos ou mesmo ao diagnóstico impreciso em diversas áreas do Brasil. A demora excessiva na obtenção do diagnóstico também é observada em nosso meio, ocasionando prevalência proporcional maior de casos avançados<sup>(1)</sup>.

A ressecção completa oferece a melhor oportunidade de controle local e sobrevida para pacientes diagnosticados com CP de células não-pequenas em estágio inicial. Contudo, foi estimado que mais de 15% de todos os pacientes diagnosticados e cerca de 30% daqueles com idade superior a 75 anos serão considerados “inoperáveis” devido à condição clínica subjacente<sup>(2)</sup>, geralmente relacionada à função cardiopulmonar deficiente.

Por outro lado, pacientes diagnosticados em estágios mais avançados; portanto considerados “não-cirúrgicos”, são acometidos frequentemente de complica-

ções relativas à localização do tumor (invasão de parede torácica, obstrução endobrônquica etc.) passíveis de procedimentos paliativos.

Nesta revisão, será abordado um conjunto de procedimentos minimamente invasivos disponíveis para ambos os grupos de pacientes (doença inicial e avançada), outrora não considerados para abordagem cirúrgica.

### HISTÓRICO

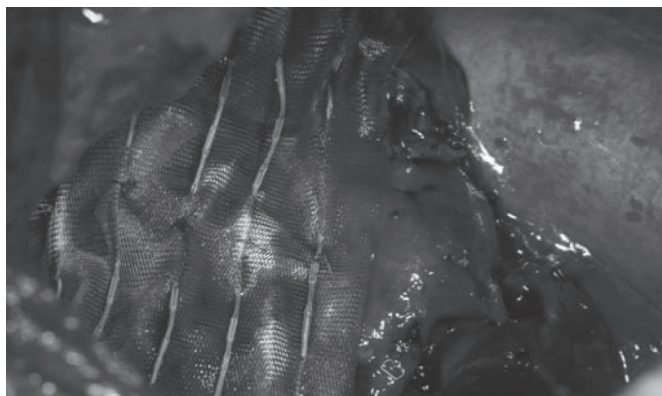
Por muitos anos, após a realização das primeiras ressecções pulmonares descritas por Graham et al.<sup>(3)</sup>, no início do século 20; a pneumonectomia e subsequentemente a lobectomia foram consideradas o tratamento padrão para CP. Em seguida, a ressecção sublobar em estágio I emergiu como alternativa, mas foi constatado aumento significativo da recidiva local em estudo randomizado publicado pelo “Lung Cancer Study Group” no início dos anos 90. Desde então, a ampla maioria dos cirurgiões apenas opta pela ressecção “econômica” naqueles casos com baixa reserva cardiopulmonar<sup>(4)</sup>.

O avanço tecnológico nas técnicas de imagem e o relativo aumento do número de programas de triagem, com o uso da tomografia computadorizada (TC), ocasionaram uma nova discussão do assunto, particularmente para pacientes com lesões abaixo de 2 cm<sup>(5)</sup>. As características da lesão (tamanho e localização) associadas à avaliação clínica pormenorizada podem resultar na indicação de uma ressecção menor do que a lobectomia (tipo em cunha ou segmentectomia), associada ou não a braquiterapia intraoperatória, a depender da segurança quanto à margem livre de doença<sup>(6,7)</sup>. Outras opções que não incluem a ressecção do parênquima pulmonar também devem ser consideradas no algoritmo de tratamento e serão discutidas a seguir.

## Braquiterapia intraoperatória associada à ressecção sublobar

Miller e Hatcher<sup>(8)</sup> descreveram o uso da radioterapia adjuvante “postage stamp” em um grupo pequeno de pacientes de alto risco submetidos à ressecção sublobar. Os autores relataram um significativo decréscimo da recidiva local, quando comparada a um grupo histórico de pacientes submetidos apenas à ressecção. Contudo, esta alternativa além de difícil do ponto de vista logístico, com a necessidade de várias sessões de radioterapia; é também de difícil planejamento, devido aos movimentos respiratórios, acarretando maior risco de pneumonite por radiação.

Uma alternativa é o uso da braquiterapia intraoperatória. Em 2003, relatamos os resultados da braquiterapia intraoperatória realizada em Pittsburgh<sup>(9)</sup>, conforme a técnica descrita pelo grupo em 1998. A abordagem consiste na colocação de uma tela absorvível com implantes de semente de iodo radioativo ( $I^{125}$ ) (Figura 1) sobre a linha dos grampeadores utilizados na ressecção pulmonar limitada. Geralmente, um total de 40 a 60 sementes radioativas é utilizado no implante de braquiterapia. A dose total liberada nos tecidos é de cerca de 10,000 cGy em profundidade de 1 cm, o que ocasiona essencialmente uma margem extra no controle do tumor. Naquele estudo, verificamos uma redução significativa da recidiva local com o uso da braquiterapia intraoperatória (18 *versus* 2%), sem haver complicações relativas ao método. Uma segunda análise multicêntrica foi feita após a ressecção de tumores estágio IA e demonstrou resultados semelhantes<sup>(10)</sup>. Em 2005, Birdas et al. analisaram o uso da braquiterapia após ressecção sublobar em estágio IB (n=41), comparando-o a um grupo histórico de pacientes submetidos à lobectomia para a mesma extensão de doença (n=126). Foi observado o mesmo índice de recidiva local nesse estudo (3 a 5%) sem haver diferença na sobrevida ou intervalo livre de doença entre os grupos.



**Figura 1.** Tela de braquiterapia intraoperatória fixada sobre a linha de grampeamento após ressecção sublobar vídeo-assistida (VATS)

Os resultados, portanto, com a braquiterapia intraoperatória em estudos isolados têm sido encorajadores. Um estudo de fase III para pacientes em estágio IA com alto risco cirúrgico está sendo conduzido pelo grupo de cirurgia oncológica do colégio americano de cirurgiões (Z4032). Este estudo deverá definir o papel da braquiterapia adjuvante quando a ressecção sublobar é utilizada em pacientes com CP de células não-pequenas.

## Terapia percutânea ablativa guiada por imagem

A terapia percutânea de ablação pode ser realizada com várias fontes de energia térmica; incluindo-se a radiofrequência (RFA), micro-ondas (MWA), ultrassom de alta intensidade, laser e crioablação.

Os efeitos térmicos nas células tumorais podem ser resumidos da seguinte forma: o estado hipertérmico (42 a 45 graus) aumenta a suscetibilidade das células a quimioterapia e radioterapia. O aumento da temperatura para níveis entre 50 e 52 graus abrevia o tempo necessário para induzir a citotoxicidade. Entre 60 e 100 graus ocorre morte celular imediata e evidências de necrose de coagulação no decorrer de alguns dias. Temperaturas superiores a 100 graus causam vaporização e carbonização dos tecidos; o que não é favorável ao processo ablativo devido à menor condução do calor nessas circunstâncias. Portanto, o objetivo da terapia ablativa é obter temperaturas estáveis em torno de 60 a 100 graus por todo o volume da lesão tumoral.

## Radiofrequência

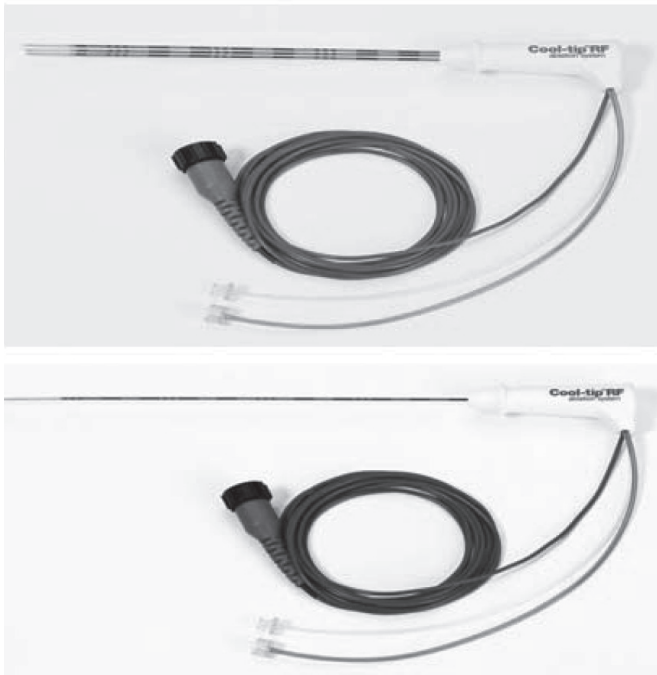
A radiofrequência (RFA) é atualmente a técnica mais utilizada no tratamento ablativo de tumores sólidos. O termo RFA se aplica a toda fonte de energia eletromagnética cuja frequência é menor do que 30 MHz; muito embora a maioria dos equipamentos disponíveis clinicamente opere na faixa de 375 a 500 kHz. A técnica de ablação por RFA em pulmão foi descrita em modelo animal em 1995<sup>(11)</sup> e em humanos em 2000<sup>(12)</sup>.

Atualmente, existem três tipos de sistemas RFA comercialmente disponíveis no mercado norte-americano, produzidos pelas empresas Boston Scientific, RITA Medical Systems e Valleylab. Os dois primeiros sistemas citados utilizam um dispositivo de liberação dos eletrodos em formato de “guarda-chuva” (Figura 2) e o terceiro utiliza uma antena única ou “em feixe triaxial”, com perfusão e medição simultânea de temperatura (Figura 3). A efetividade e a segurança da ablação percutânea estão estabelecidas para o tratamento de uma variedade de tumores sólidos, incluindo fígado, ossos, mama, rim, adrenal e pulmão.

Os estudos de RFA em pulmão são em ampla maioria análises retrospectivas de séries de pacientes; e de



**Figura 2.** Antenas de ablação percutânea por radiofrequência (RFA). Boston Scientific (esquerda) e Rita Medical Systems (direita)



**Figura 3.** Antenas de ablação percutânea por radiofrequência (RFA) triaxial e única (Valleylab – Covidien)

forma geral esses estudos demonstram maior efetividade da ablação em lesões menores do que 3 cm, com índices de resposta completa superiores a 80% em lesões em torno de 2 cm<sup>(13)</sup>.

O estudo multicêntrico, conhecido como *Radiofrequency ablation of pulmonary tumors response evaluation* (RAPTURE) trial<sup>(14)</sup>, incluiu 106 pacientes, sendo 33 com tumores primários do pulmão. Nesse estudo foi demonstrada uma sobrevida de dois anos global de 48% com muitas mortes por outras causas; mas com 92% de sobrevida câncer específica.

Em 2007 foram publicados os resultados de longo termo de uma coorte de 153 pacientes submetidos à RFA<sup>(15)</sup>. Esse estudo incluiu 75 pacientes com câncer primário do pulmão estágio I; a sobrevida média do grupo foi 29 meses, com demonstrada sobrevida em um, dois, três, quatro e cinco anos de 78, 57, 36, 27 e

27%, respectivamente. Também foi observada melhor resposta e maior intervalo livre de doença nos pacientes portadores de tumores menores do que 3 cm.

Recentemente, o grupo de cirurgia torácica de Pittsburgh publicou resultado de seguimento de 100 pacientes submetidos à RFA<sup>(16)</sup> para tumores pulmonares primários, secundários ou recorrentes. Nesse estudo os resultados em dois anos são bastante razoáveis, quando comparados a grupos controle históricos de pacientes considerados não-cirúrgicos, com sobrevida média de dois anos relatada entre 49 e 55%.

### Micro-ondas

O efeito ablativo das micro-ondas (MWA) é similar ao da RFA; porém, o seu espectro de frequência é mais alto; em torno de 300 MHz a 300 GHz, sendo que os aparelhos disponíveis para uso clínico operam na frequência de 900 a 2.450 MHz. O efeito térmico ocorre como resultante da energia cinética proveniente da constante agitação das moléculas de água circunjacentes. Atualmente, existe apenas um sistema de MWA disponível comercialmente no mercado norte-americano (Evident TM Microwave ablation System/Covidien Ltd) (Figura 4).



**Figura 4.** Sistema gerador de ablação por micro-ondas (EvidentTMmicrowave ablation system, Covidien)



Os resultados clínicos das MWA ainda são escassos, porém existem diversas vantagens inerentes ao método quando comparado com a RFA, todas essas vantagens são relativas ao método de liberação da energia relacionado às características do tecido pulmonar que são peculiares quando comparado a outros órgãos<sup>(17)</sup>. O estudo clínico com o maior número de pacientes reuniu 50 indivíduos submetidos a 66 sessões de MWA. Os autores observaram o controle local de 67% em um ano. A sobrevida em um, dois e três anos foi de 65, 55 e 45%, respectivamente.

### Broncoscopia intervencionista

A broncoscopia intervencionista está presente no armamentário contra o câncer por um longo tempo. Recentemente, porém, alguns avanços tecnológicos vêm tornando-a mais eficiente e estendendo as suas indicações tanto no estadiamento (a exemplo da broncoscopia guiada com ultrassom ou via eletromagnética), quanto no tratamento do CP.

Em 2004, relatamos uma série de 75 pacientes com o diagnóstico de CP e submetidos a uma variedade de intervenções por broncoscopia, incluindo: laser, stent, terapia fotodinâmica e braquiterapia endoluminal<sup>(18)</sup>. Neste estudo, observamos uma sobrevida prolongada naqueles pacientes submetidos a terapias combinadas e concluímos que o comprometimento proximal das vias aéreas pela neoplasia não constituiria, de forma isolada, um fator prognóstico determinante. Dessa forma, pacientes com obstrução, sangramento ou compressão das vias aéreas pelo câncer podem beneficiar-se da intervenção endoscópica, tornando-os aptos ao tratamento oncológico, muitas vezes postergado devido a tais complicações. O cirurgião ou endoscopista deve, portanto, ser treinado nas múltiplas opções disponíveis para alcançar o máximo benefício com o método.

Recentemente, a cirurgia criogênica endoscópica surgiu como opção nesse cenário com o desenvolvimento e aprovação pela Food and Drug Administration (FDA) do sistema *CryoSpray Ablation* (CSA) (Figura 5). A pos-

sibilidade inicial de ablação de tumores do esôfago com esse aparelho conduziu alguns grupos norte-americanos ao seu uso em vias aéreas; tanto para o controle da doença maligna quanto na utilização na doença benigna.

Em estudo retrospectivo multi-institucional, o uso da cirurgia criogênica no controle da estenose benigna das vias aéreas em pacientes não-candidatos a cirurgia vem sendo avaliado. A localização da estenose foi subglótica na ampla maioria dos casos (17 entre 26 pacientes). Após um total de 45 intervenções combinadas com a dilatação, observamos melhora significativa dos pacientes durante um seguimento médio de 4,5 meses em estudo a ser publicado.

### CONCLUSÃO

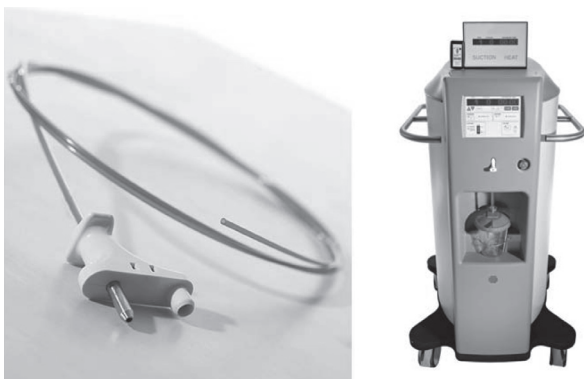
O câncer de pulmão constitui um desafio terapêutico em todas as suas fases evolutivas. As novas tecnologias emergentes têm oferecido satisfatório controle local da doença para pacientes outrora vistos como excluídos de consideração terapêutica. O benefício esperado reside na melhora da qualidade de vida e da sobrevida livre de doença. Nenhuma das alternativas, porém, é isenta de riscos, devendo ser aplicadas “caso a caso”, de forma controlada e multidisciplinar, permitindo assim a comprovação plena e duradoura dos resultados observados.

### AGRADECIMENTOS

Ao doutor Auro Del Giglio, gerente do programa de Oncologia do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), e doutora Marcia Makdisse, gerente do programa da Cardiologia do HIAE, pela revisão especializada e sugestões no aprimoramento deste artigo.

### REFERÊNCIAS

1. Lista M, Bes FC, Pereira JR, Ikari FK, Nikaedo SM. Excessiva demora no diagnóstico clínico do câncer de pulmão. Depende do médico, do paciente ou do sistema? Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho (ICAVC) – Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, Brasil. [citado 12 fev 2010]. Disponível em: [http://www.cancerdepulmao.com.br/atraso%20no%20diagnostico.mht!atrasonodiagnostico\\_arquivos/slide0002.htm](http://www.cancerdepulmao.com.br/atraso%20no%20diagnostico.mht!atrasonodiagnostico_arquivos/slide0002.htm)
2. Bach PB, Cramer LD, Warren JL, Begg CB. Racial differences in the treatment of early stage non-small cell lung cancer. *N Eng J Med*. 1999;341(16): 1198-205.
3. Churchill ED, Sweet RH, Sutter L, Scannel JG. The surgical management of carcinoma of the lung: a study of cases treated at the Massachusetts General Hospital from 1930–50. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1950;20(3): 349-65.
4. Pettiford BL, Schuchert MJ, Santos R, Landreneau RJ. Role of sublobar resection (segmentectomy and wedge resection) in the surgical management of non-small cell lung cancer. *Thorac Surg Clin*. 2007;17(2):175-90. Review
5. Schuchert MJ, Pettiford BL, Keeley S, DAmato TA, Kilic A, Close J, et al. Anatomic segmentectomy in the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(3):926-32; discussion 932-3.



**Figura 5.** Cateter e aparelho de cirurgia criogênica endoscópica (CSA Medical)

6. El-Sherif A, Fernando HC, Santos R, Pettiford B, Luketich JD, Close JM, et al. Margin and local recurrence after sublobar resection of non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(8):2400-5.
7. El-Sherif A, Gooding WE, Santos R, Pettiford B, Ferson PF, Fernando HC, et al. Outcomes of sublobar resection versus lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a 13-year analysis. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(2):408-15; discussion 415-6.
8. Miller JL, Hatcher CR. Limited resection of bronchogenic carcinoma in the patient with marked impairment of pulmonary function. *Ann Thorac Surg*. 1987;44(4):340-3.
9. Santos R, Colonias A, Parda D, Trombetta M, Maley RH, Macherey R, et al. Comparison between sublobar resection and 125Iodine brachytherapy after sublobar resection in high-risk patients with Stage I non-small-cell lung cancer. T, Keenan RJ, Landreneau RJ. *Surgery*. 2003;134(4):691-7; discussion 697.
10. Fernando HC, Santos RS, Benfield JR, Grannis FW, Keenan RJ, Luketich JD, et al. Lobar and sublobar resection with and without brachytherapy for small stage IA non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(2):261-7.
11. Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC, McLoud TC. Radiofrequency tissue ablation in the rabbit lung: efficacy and complications. *Acad Radiol*. 1995;2(9):776-84.
12. Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W, Mayo-Smith WW, Kavanagh PV, Safran H. Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung. *Am J Roentgenol*. 2000;174(1):57-9.
13. Santos RS, Fernando HC, Damian Dupuy E. Results of Surgery and Percutaneous Technologies in Medically Inoperable Lung Cancer. Shawn Haji-Momenian. *Principles and Practice of Lung Cancer*, 4th edition. Lippincott (In press).
14. Lencioni R, Crocetti DW, Glen DL, et al. Radiofrequency ablation of pulmonary tumors response evaluation (RAPTURE) trial. *Proceedings Society of Interventional Radiology*, 30th Annual Meeting. New Orleans, LA, 2005.
15. Simon CJ, Dupuy DE, DiPetrillo TA, Safran HP, Grieco CA, Ng T, et al. Pulmonary radiofrequency ablation: long-term safety and efficacy in 153 patients. *Radiology*. 2007;243(1):268-275.
16. Pennathur A, Abbas G, Gooding WE, Schuchert MJ, Gilbert S, Christie NA, et al. Image-guided radiofrequency ablation of lung neoplasm in 100 consecutive patients by a thoracic surgical service. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(5):1601-6; discussion 1607-8.
17. Brace CL, Hinshaw JL, Laeseke PF, Sampson LA, Lee FT Jr. Pulmonary thermal ablation: comparison of radiofrequency and microwave devices by using gross pathologic and CT findings in a swine model. *Radiology*. 2009;251(3):705-11.
18. Santos RS, Raftopoulos Y, Keenan RJ, Halal A, Maley RH, Landreneau RJ. Bronchoscopic palliation of primary lung cancer: single or multimodality therapy? *Surg Endosc*. 2004;18(6):931-6.