



Criteria procedurali per la termoablazione dei tumori polmonari primitivi e secondari

Da: Standards of Practice: Guidelines for Thermal Ablation of Primary and Secondary Lung Tumors. Pereira PL, Masala S. Cardiovasc Intervent Radiol (2012) 35:247–254

Traduzione italiana a cura della Dott.ssa Cristina Mosconi; revisione a cura del Dott. Antonio Basile

Introduzione

L'incidenza del tumore polmonare è in continuo aumento e rimane la causa primaria di morte per neoplasia sia negli uomini che nelle donne [1]. Ci sono due principali tipi di tumori polmonari: il carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC) ed il cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC). Quest'ultimo è suddiviso in carcinoma a cellule squamose, adenocarcinoma e carcinoma a grandi cellule. I possibili trattamenti per il tumore polmonare primitivo sono la resezione chirurgica (che comprende la resezione sublobare o resezione wedge), la radioterapia (che comprende la radioterapia tridimensionale conformazionale o radioterapia stereotassica corporea), la chemioterapia, la termoablazione o una combinazione di queste terapie. Solo i pazienti con malattia in stadio I e II sono considerati come potenziali candidati alla chirurgia in quanto considerati in fase precoce [2]. D'altra parte, il SCLC è solitamente inoperabile perché al momento della diagnosi è spesso diffuso. Attualmente, la migliore sopravvivenza in pazienti con NSCLC è ottenuta dalla resezione chirurgica, con una sopravvivenza a 5 anni del 60-80% in pazienti in stadio I e del 40-50% in pazienti in stadio II [2]. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti o presentano una funzionalità polmonare limitata per la resezione chirurgica o non sono in grado di tollerare un intervento chirurgico a causa di altre comorbidità, soprattutto quelli con ridotta funzionalità cardiopolmonare. In questi pazienti ad alto rischio, la radioterapia rimane un'opzione nell'ambito della palliazione. Tuttavia, la radioterapia offre una sopravvivenza complessiva a 5 anni nettamente inferiore alla terapia chirurgica, variando dal 6 al 27% [3]. La termoablazione percutanea è stata dimostrata essere efficace anche nel trattamento delle metastasi polmonari, specialmente nei pazienti con secondarismi da carcinoma colon-rettale limitate al polmone. In caso di concomitante malattia extrapolmonare, un trattamento con termoablazione può essere giustificato solo se la malattia extrapolmonare può essere controllata in altra maniera [3].

Le ablazioni percutanee imaging-guidate sono tecniche interventistiche mini-invasive ormai consolidate nel trattamento locale di tumori epatici, renali o ossei [4-12]. Tra queste tecniche, la radiofrequenza (RFA) riveste attualmente un ruolo importante nella terapia dei tumori polmonari primari e secondari [13-18]. Altre tecniche di ablazione utilizzate per il trattamento di tali neoplasie sono la crioablazione [19], il laser [20] e, più recentemente, le microonde [21]. La termoablazione distrugge il tessuto tumorale irreversibilmente attraverso l'applicazione di energia termica sia calda che fredda. La pianificazione, il monitoraggio, il centraggio ed il controllo della procedura vengono eseguite con l'ausilio di differenti modalità di imaging, compresi gli ultrasuoni, i raggi X, la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM).

Procedure pretrattamento

L'anamnesi e l'esame obiettivo del paziente così come la valutazione dell'imaging recente dovrebbero essere valutati prima di determinare l'indicazione alla termoablazione. Essa dovrebbe essere pertanto posta da un gruppo multidisciplinare. La TC del torace è la modalità di imaging chiave per la valutazione pre-trattamento del tumore polmonare; la dimensione e la posizione delle lesioni ed il loro rapporto con i vasi e bronchi devono essere valutati. Attualmente la TC è la modalità di imaging più utilizzata per l'iniziale pianificazione, il controllo del posizionamento dell'ago e la valutazione iniziale della risposta al trattamento



[3]. La biopsia è consigliata prima del trattamento o nella pianificazione di un'ablazione in caso di malattia metastatica con presentazione atipica [22]. La stadiazione per i pazienti con malattia metastatica deve includere una TC addominale e pelvica. Risulta indispensabile completare la stadiazione con una RM dell'encefalo in pazienti con valutazione neurologica anomala o con scintigrafia ossea in pazienti con dolore osteoarticolare. Nei pazienti con tumore polmonare primitivo che sono candidati a trattamenti con intento curativo, deve essere effettuata una tomografia ad emissione di positroni (PET)-TC su tutto il corpo per cercare metastasi a distanza e per selezionare quelli con malattia in stadio IA (Tabella 1) [23]. Infatti nella stadiazione del tumore primitivo polmonare è stata dimostrata la superiorità della PET-TC con fluorodeossiglucosio (FDG) rispetto alla TC [24]. Gli esami di laboratorio dovrebbero includere i parametri della coagulazione (compresi emocromo completo e INR) e nei pazienti con malattia metastatica, i marker tumorali. La terapia anti-coagulante deve essere sospesa prima di un'ablazione. I test di funzionalità polmonare sono fortemente raccomandati in pazienti con una storia di chirurgia polmonare o malattie polmonari. Pazienti con scarsi valori spirometrici dovrebbero essere discussi nell'ambito di un gruppo multidisciplinare. La scelta di eseguire un'ablazione è pertanto una decisione da prendere in relazione al singolo paziente, in base a un rapporto rischio-beneficio. Teoricamente, nei candidati all'ablazione percutanea non vi è alcuna controindicazione correlata a valori limite di volume espiratorio forzato in 1 secondo o alla capacità di diffusione polmonare [25].

Termoablazione e terapie combinate

Indicazioni

Poiché la termoablazione percutanea di tumori polmonari primitivi o secondari non è ancora un trattamento stabilito, i pazienti devono essere selezionati da un gruppo interdisciplinare.

La resezione chirurgica per i tumori polmonari primitivi è principalmente eseguita nei NSCLC negli stadi di malattia da I a IIIa (Tabella 1). Nei SCLC, la resezione chirurgica è riservata a pazienti selezionati con stadio I e II. La RFA polmonare nelle lesioni primitive del polmone deve essere riservata a pazienti che non sono candidati alla resezione chirurgica per la presenza di comorbilità cardiorespiratoria o per insufficienza polmonare (tabella 2) [26], la cui lesione abbia un diametro massimo non superiore ai 3,5 cm [18, 27-31]. Pertanto il limite dimensionale implica che solo i NSCLC in stadio Ia e stadio Ib possano essere trattati con termoablazione. Risultati preliminari suggeriscono che la RFA combinata con la radioterapia migliora il controllo locale della malattia e la sopravvivenza nei pazienti con NSCLC.

Nella malattia metastatica polmonare, la RFA è stata principalmente eseguita in pazienti con metastasi da tumore colon-rettale, tumore polmonare, carcinoma a cellule renali, melanoma, carcinoma epatocellulare e sarcoma [25, 31, 33-38]. Il massimo numero di metastasi polmonari che possono essere termoablate non è ancora chiaramente definito. La maggior parte dei centri preferenzialmente tratta pazienti con cinque o meno metastasi polmonari [25]. Combinare la RFA e la chirurgia per il trattamento di tumori metastatici bilaterali in numero maggiore può essere un'opzione utile per migliorare la possibilità di cura e per limitare l'invasività della malattia [39]. L'uso della RFA combinata con la chemioterapia sistemica può offrire un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti con metastasi polmonari non resecabili da carcinoma colon-rettale [40]. Tuttavia i risultati preliminari delle terapie combinate quali RFA con la chirurgia o chemioterapia devono essere ancora validati in studi prospettici.



Controindicazioni

A causa di un'ottima tolleranza da parte dei pazienti, è difficile identificare una controindicazione assoluta alla RFA polmonare, con l'eccezione della presenza di coagulopatie incontrollabili. Terapie anticoagulanti e/o antiaggreganti devono essere sospese almeno 10 giorni prima del trattamento [41]. Il Warfarin deve essere interrotto 5 giorni prima del trattamento e può essere riassunto 24 ore dopo l'ablazione polmonare [3]. Pazienti con un Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status di 2 o con una aspettativa di vita inferiore ad 1 anno non sono buoni candidati all'ablazione polmonare percutanea [3, 25].

Valutazioni pretrattamento, caratteristiche procedurali e gestione post-procedurale

Prima di una termoblazione, la storia clinica completa ed un'accurata valutazione clinica sono obbligatori così come i test di coagulazione. Test di funzionalità polmonare sono generalmente effettuati in pazienti con storia di malattia polmonare o con pregressi interventi chirurgici nella sede, ma precisi valori minimi che precludano il trattamento di termoblazione non sono stati definiti in letteratura.

In base alla preferenza del radiologo o del paziente, la procedura di ablazione viene eseguita o in anestesia generale o in anestesia locale con sedazione cosciente del paziente, in sterilità. In un confronto delle procedure di termoblazione eseguite sotto sedazione cosciente con quelle eseguite in anestesia generale, non sono state riportate differenze in termini di controllo locale del tumore in una serie di 26 casi [42].

Dopo aver selezionato un approccio adeguato, la procedura comporta l'inserimento di un ago elettrodo/antenna attraverso la cute direttamente nel tessuto bersaglio sotto guida TC. La TC è la più precisa modalità di imaging per la guida di procedure percutanee di termoblazione polmonare. L'esatto posizionamento è necessario e deve essere confermato da almeno due diversi piani TC. I parametri vitali (frequenza, pressione sanguigna e ossigeno) vengono monitorati e, quando la procedura viene eseguita con paziente in sedazione cosciente, i farmaci antidolorifici vengono somministrati su richiesta. Le lesioni situate vicino alla pleura possono essere trattate con RFA, ma ciò richiede un'importante gestione del dolore.

Dopo aver confermato la posizione corretta dell'ago tramite immagini TC, l'energia dovrebbe essere erogata in base all'algoritmo raccomandato per l'ablazione del tessuto polmonare. Durante la termoblazione, l'area di iperdensità data dal tumore stesso e dall'opacità periferica dovuta al tessuto circostante coagulato viene chiamata zona di opacità a vetro smerigliato (ground-glass opacity = GGO) e di solito dovrebbe essere di dimensioni maggiori rispetto alle dimensioni del tumore prima dell'ablazione. Lo sviluppo di opacità a vetro smerigliato periferica al tumore, provocata dall'insulto termico sul parenchima, deve essere monitorato tramite TC. L'estensione di tale opacità periferica immediatamente dopo la termoblazione è stata dimostrata essere predittiva dell'efficacia della terapia. Il tessuto tumorale è considerato incorporato nella zona di ablazione quando l'opacità a vetro smerigliato circonda completamente la neoplasia [31, 43]. L'opacità dovrebbe avere un margine circonferenziale di almeno 5 mm per l'ablazione completa del tumore [44]. Alcuni autori raccomandano che l'area di iperdensità post termoblazione sia 4 volte l'area del tumore prima dell'ablazione. Il tasso di ablazione completa è 96% a 18 mesi, quando l'area è superiore a 4 volte, contro l'81% di risposta completa quando questa area è inferiore a 4 ($p = 0,02$) [14]. Quando l'area di iperdensità a vetro smerigliato raggiunge un margine circonferenziale di sicurezza di almeno 5 mm rispetto al tessuto target, l'ago può essere rimosso, dopo aver ottenuto una coagulazione del tragitto di accesso trans-parenchimale di almeno 2 cm rispetto al margine tumorale



primitivo [45]. L'imaging TC alla fine della procedura viene eseguito per escludere complicanze e per valutare il successo tecnico. Il paziente può essere dimesso 1 giorno dopo la procedura di termoablazione previa informazione del rischio di sviluppare pneumotorace ritardato [45].

Si consiglia di eseguire un Rx del torace 4 ore dopo la procedura per escludere un pneumotorace asintomatico. I tumori polmonari bilaterali non devono essere trattati nella stessa sessione per motivi di sicurezza, in particolare per l'aumentato rischio di pneumotorace ritardato [45].

Per la termoablazione percutanea dei tumori polmonari, dovrebbero essere evitate lesioni localizzate a meno di 1 cm dall'ilo, da vasi o bronchi principali o dall'esofago [27, 33]. Il contatto diretto con un vaso >3 mm o con il miocardio è stato già segnalato come un fattore predittivo negativo per la completa necrosi delle lesioni [46, 47].

La TC è la metodica d'imaging più utilizzata per la valutazione post-procedura. L'esame basale mostra un aumento in dimensioni dell'area di opacità al follow-up ad 1 e 3 mesi, mentre successivamente la stessa tende a rimanere stabile o a ridursi [43]. La TC nel follow up mostra 5 diverse modalità di evoluzione: la fibrosi, la cavitazione, il nodulo, l'atelettasia e la scomparsa. Nessuno di essi fornisce però informazioni significative sulla progressione locale del tumore [48]. La cavitazione sembra verificarsi più frequentemente nei pazienti con cancro del polmone vicino alla parete toracica o in pazienti con enfisema [49]. In un recente studio, i criteri di valutazione per la risposta completa sono stati la diminuzione del diametro maggiore del tumore di almeno il 30% rispetto a quello valutato nella TC ad 1 mese e nessuna evidenza di captazione del m.d.c. [31]. La captazione di contrasto intratumorale, la crescita di tessuto patologico sul margine periferico di ablazione o l'aumento del 20% del diametro maggiore del tumore sono fortemente correlati con l'ablazione incompleta [31]. Al follow-up, l'opacità comincerà a diminuire di dimensioni dalle 4 settimane successive al trattamento fino ai 6 mesi [43].

La PET-TC sembra essere la modalità più accurata nel follow-up del paziente dopo termoablazione [27]. Un recente studio con PET-TC con FDG a 24 ore, a 1 e 3 mesi dopo l'ablazione riporta falsi-positivi a 24 ore e 1 mese come risultato dell'infiammazione post-procedura e conclude che solo la PET-TC a 3 mesi mostra un minor numero di falsi positivi [50]. Un altro gruppo ha dimostrato che la PET-TC con FDG a 6 mesi dopo l'ablazione correla meglio con risultati clinici ad 1 anno [51]. Tuttavia, poiché questa metodica non viene utilizzato largamente dopo termoablazione, non è possibile formulare chiare raccomandazioni relative al ruolo della PET-TC nel follow-up dell'ablazione polmonare.

Ablazione con radiofrequenza

Durante una RFA monopolare, una corrente alternata ad alta frequenza è prodotta da un generatore di radiofrequenza e oscilla in un circuito chiuso ad anello tra un applicatore di radiofrequenza e uno o più grandi elettrodi adesivi posti sulla cute del paziente. La RFA distrugge il tessuto target riscaldando le cellule con temperature oltre i 60° per ottenere un'irreversibile denaturazione delle proteine. Il tessuto bersaglio è quindi riscaldato attraverso un'agitazione ionica [52, 53]. Gli applicatori di radiofrequenza hanno diversi design: ago dritto, ago espandibile ed aghi a raffreddamento interno singolo o a gruppo bipolari o monopolari. Quando vengono usate sonde bipolari o multipolari, gli elettrodi cutanei non sono necessari [54]. La sonda da radiofrequenza monopolare con uncini espandibili è utile per l'ablazione polmonare perché meno incline allo spostamento una volta aperti tali uncini. Un altro vantaggio si ha nell'ablazione di piccoli tumori polmonari: una puntura diretta e precisa della lesione non è necessaria, infatti basta che gli elettrodi aperti coprano tutta l'area tumorale da termoablare. Gli algoritmi per l'ablazione del polmone



sono specifici e sono generalmente diversi da quelli per l'ablazione del fegato. Una potenza più bassa (30-40 W) per l'applicazione di energia è generalmente consigliata [14].

Crioablazione

Gli effetti distruttivi del congelamento di un tessuto possono essere divisi in due principali meccanismi, uno immediato e l'altro ritardato, come evidenziato alla fine del 1990 da Gage e Baust [55]. Durante la fase di congelamento della crioablazione, si verifica la formazione di cristalli di ghiaccio intracellulari e extracellulari e questo effetto può cambiare in dimensioni e posizione a seconda del tipo di tessuto, della vicinanza alla criosonda e della presenza di flusso di sangue durante il processo. Vicino alla punta della criosonda, vi è una prevalenza di formazione di ghiaccio intracellulare come conseguenza del rapido raffreddamento, che garantisce una morte cellulare quasi immediata. L'altro effetto sul tessuto è la nucleazione del ghiaccio extracellulare, che prevale nel corso della formazione lenta del ghiaccio; questo avviene alla periferia dell'"ice-ball". Questo fenomeno è dovuto alla disidratazione delle cellule dopo l'aumento di osmolarità nel comparto extracellulare. Durante le ore dopo la procedura, il danno è perpetrato dall'ischemia. Il danno endoteliale comporta un aumento della permeabilità della parete capillare, edema, l'aggregazione piastrinica e la formazione di microtrombi. Molti piccoli vasi sanguigni sono completamente trombizzati 4 ore dopo lo scongelamento. Arteriole più grandi possono rimanere aperte per 24 ore [56]. I reperti TC relativi alla formazione dell'"ice-ball" nel parenchima polmonare sono difficili da apprezzare fino al riscaldamento [57, 58].

Ablazione a microonde

L'ablazione a microonde è meno nota per i trattamenti polmonari rispetto alla tecnica di radiofrequenza, ma tuttavia presenta alcuni vantaggi teorici, come una minore dissipazione del calore ed un riscaldamento maggiore e più veloce. Inoltre, le microonde non sono limitate dalla presenza di tessuto in ebollizione, dalla conduttività termica inferiore del parenchima polmonare o dalla maggiore impedenza dei tessuti carbonizzati [25, 59]. Uno studio sperimentale che ha confrontato l'efficacia delle microonde vs RFA nel polmone ha mostrato che l'area di coagulazione prodotta dalle microonde era più grande in diametro e più circolare rispetto a quella ottenuta con la RFA, usando un applicatore di RF di dimensioni simili a quello delle microonde [60]. L'ablazione a microonde per usi clinici generalmente opera con onde elettromagnetiche a frequenze comprese tra 915 e 2.450 MHz, con conseguente riscaldamento citotossico ottenuto attraverso la rapida rotazione delle molecole d'acqua [25]. Il design delle antenne a microonde è costituito o da aghi dritti con punta attiva variabile tra 0,6 e 4 cm di lunghezza o un'antenna con uno fino a tre loop [25].

Laser terapia tumorale interstiziale

La laser terapia tumorale interstiziale è un'altra tecnica termica che utilizza l'energia della luce (per lo più a infrarossi), che viene assorbita e convertita in calore. La luce e quindi l'energia viene trasmessa attraverso cavi in fibra ottica che vengono inseriti nel tessuto bersaglio mediante un introduttore. La fonte di calore è principalmente un laser Nd: YAG con lunghezza d'onda di 1.064 nm. La morte cellulare è conseguente alla denaturazione delle proteine causata dal rilascio dei fotoni [25]. Come la RFA, l'estensione della coagulazione è limitato dalla carbonizzazione del tessuto vicino alle fibre. I nuovi sistemi hanno introdotto un raffreddamento che consente applicazione di energia più lunga. Laser a fibre multiple possono essere utilizzati contemporaneamente [25].

Risultati ed efficacia



I risultati clinici della RFA polmonare sono stati ottenuti principalmente in pazienti con tumore primitivo polmonare non operabile. Una review ha identificato 17 studi che riportano l'efficacia della RFA polmonare [61]. Mediamente è stata riportata un'ablazione completa nel 90% dei casi in tumori di dimensioni medie di 2,2 cm, con un'elevata variabilità, dal 38 al 97% nei tumori primitivi e secondari. La sopravvivenza media varia tra 8,6 e 33 mesi, con un tasso di sopravvivenza a 3 anni compreso fra il 15 ed il 46% [61].

Negli studi con RFA polmonare e con intention-to-treat curativa, la sopravvivenza è significativamente migliore rispetto all'indicazione palliativa. Uno dei primi studi di Fernando et al., ha riportato i dati di sopravvivenza dopo 21 ablazioni in 18 pazienti con dubbia indicazione chirurgica con NSCLC. In un follow-up medio di 14 mesi, la sopravvivenza media è stata di 21 mesi e la sopravvivenza media libera da progressione è stata di 17,6 mesi per pazienti in stadio I di malattia e 15 mesi per tutti gli altri NSCLC [36]. Attualmente, vari gruppi hanno riportato sopravvivenza ad 1 e 2 anni variabile tra il 78 ed il 95%, e tra il 57 e l'84%, rispettivamente [3].

Sono stati riportati anche outcome a lungo termine per tali pazienti. Simon et al. hanno pubblicato, in una coorte di 153 pazienti consecutivi, una sopravvivenza a 5 anni del 27 e del 57% dopo RFA in pazienti con NSCLC inoperabile e in pazienti con metastasi polmonari, rispettivamente [17]. Una differenza significativa tra le curve di sopravvivenza è stata correlata al diametro del tumore [più grande (>3 cm) o piccolo (<3 cm)]. In uno studio che ha incluso pazienti con metastasi polmonari da tumore del colon-retto, è stato riportato un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 35% [62]. Altri due fattori prognostici sono risultati essere i livelli di antigene carcinoembrionico e la malattia extrapolmonare.

Kodama et al. hanno valutato retrospettivamente una serie di 44 pazienti sottoposti a RFA per recidiva di NSCLC non resecabile. Sono state effettuate un totale di 55 RFA polmonari con un tasso di sopravvivenza a 5 anni complessiva del 55,7%. La dimensione del tumore ha rappresentato un fattore prognostico indipendente nell'analisi multivariata, con sopravvivenza a 5 anni del 60,5% in 38 pazienti che avevano un NSCLC delle dimensioni >3 cm [63].

Ci sono diversi parametri che influiscono sul successo della termoablazione dei tumori polmonari, ma così come per l'ablazione del fegato o del rene, uno dei più importanti fattori prognostici è il diametro della lesione bersaglio, con un cut-off di 3 cm [33, 47, 61, 64], con necrosi completa < 50% in lesioni 3-5 cm di diametro. Come nei risultati della chirurgia, la distruzione completa del tumore e la mancanza di malattia extrapolmonare portano a un beneficio in termini di sopravvivenza [65]. I vantaggi della RFA rispetto alla chirurgia includono la possibilità di effettuare più trattamenti, anche nei pazienti con riserva polmonare limitata, nonché la possibilità di ripetere il trattamento con un relativo basso rischio di complicanze. Il numero massimo di metastasi che possono essere trattate efficacemente non è stato stabilito. In uno studio retrospettivo che ha incluso 39 pazienti con metastasi resecabili da carcinoma renale trattati con RFA, l'ablazione aveva intento curativo in pazienti con sei o meno lesioni delle dimensioni <6 cm, mentre aveva intento palliativo con riduzione di massa in pazienti con più di sei metastasi o con metastasi più grandi di 6 cm. Ci sono state differenze significative nei tassi di sopravvivenza globale tra il gruppo con intento curativo e quello con intento palliativo, con sopravvivenza a 5 anni del 100% e 52%, rispettivamente, suggerendo che i pazienti con fino a sei metastasi possono beneficiare della termoablazione [65] qualora si ottenga l'ablazione completa della lesione [66]. Tra i diversi tumori polmonari (cancro del polmone primitivo; metastasi da carcinoma renale, da cancro polmonare, o da carcinoma epatocellulare), il tipo di tumore non influenza significativamente il controllo locale della neoplasia [67].



La combinazione della RFA con la radioterapia convenzionale ha già dimostrato un migliore controllo locale e una miglior sopravvivenza rispetto alla sola radioterapia. Grieco et al. hanno riportato una sopravvivenza a 3 anni del 57% dopo la terapia combinata in 41 pazienti con NSCLC (stadio Ia, 21 ; stadio Ib, 17; stadio IIb, 3) [68]. Yan et al. hanno riportato una sopravvivenza globale media di 33 mesi in 55 pazienti con metastasi polmonari da carcinoma colo-rettale [69]. Risultati di sopravvivenza simili sono stati segnalati da diversi gruppi in tali metastasi polmonari, con la sopravvivenza globale variabile tra il 64 ed il 78% [14].

Attualmente mancano studi con follow-up a lungo termine per i pazienti sottoposti a crioablazione. La serie più importante di crioablazione polmonare è stata pubblicata nel 2005 da Wang et al. [57]. In questo studio, sono stati trattati 187 pazienti con 234 lesioni polmonari. L'estensione dell'area di ablazione ha rappresentato un dato predittivo indipendente per la sopravvivenza libera da recidiva e per la sopravvivenza globale in pazienti con neoplasie polmonari. Anche nei pazienti con masse >3 cm di diametro, l'ablazione completa ha ottenuto un migliore tasso di sopravvivenza globale e un maggior tempo libero da progressione rispetto all'ablazione parziale [66].

Sono state pubblicate solo poche serie che riportano dati di sopravvivenza dopo ablazione polmonare con microonde. In una delle serie più grandi, Wolf et al. hanno riportato un controllo locale ad 1 anno del 67% con una media di 16,2 mesi per la prima recidiva locale dopo ablazione a microonde in 50 pazienti con 82 lesioni polmonari. L'analisi Kaplan-Meier ha mostrato una sopravvivenza del 55% a 2 anni dopo ablazione a microonde e il 45% a 3 anni [21]. Più recentemente, l'ablazione (a microonde) completa è stata ottenuta in 95 (73,1%) di 130 lesioni polmonari metastatiche provenienti da diversi tumori primitivi [70]. La coagulazione del tumore è stata di successo in maniera significativamente più frequente nelle lesioni < 3 cm di diametro che per quelle >3 cm.

Complicanze

Complicanze entro 30 giorni dopo la termoablazione possono essere correlate alla procedura stessa e devono essere segnalate secondo il sistema di classificazione della SIR (Society of Interventional radiology) [71]. La RFA polmonare è considerata relativamente sicura, con un tasso totale di morbilità correlato alla procedura variabile fra il 15,2 ed il 55,6% (media 35,7%) e un tasso di mortalità che varia dallo 0 al 5,6% [61]. Alcuni pazienti riportano un dolore periprocedurale da lieve a moderato o un rialzo della temperatura corporea (a causa del rilascio di citochine e di mediatori sierici dell'infiammazione) durante o immediatamente dopo l'ablazione. Il dolore di solito può essere gestito con farmaci anti-dolorifici o farmaci anti-infiammatori non steroidei. La comparsa di pneumotorace e di soffiusioni pleuriche rappresenta la più comune complicanza periprocedurale e si verifica in quasi il 40% dei pazienti [72]. In uno studio di Hiraki et al., l'incidenza del pneumotorace è stata del 52% dopo 224 procedure di RFA polmonare. La frequenza di posizionamento di drenaggio toracico in questo studio è stata del 21% [73], e 11% era il tasso medio di posizionamento del drenaggio toracico in una review [61]. L'aspirazione manuale durante l'ablazione dovrebbe essere considerata come una valida opzione in pneumotoraci sottili per evitare un'eccessiva coagulazione del parenchima atelettasico polmonare durante l'applicazione di energia. È stato segnalato anche il rischio d'insorgenza di pneumotorace ritardato durante il follow-up [45]. La presenza di una concomitante fistola broncopleurica lungo il percorso dell'ago di radiofrequenza sembra correlarsi con l'insorgenza di pneumotorace ritardato. Pertanto si dovrebbe eseguire l'ablazione del tragitto di accesso dell'ago per evitare il seeding o sanguinamento, limitandosi a 2-3 cm dal margine del tessuto ablato per ridurre al minimo il rischio di fistola broncopleurica [45]. Le più frequenti complicanze riportate nell'uso della crioablazione polmonare in popolazione umana comprendono tosse, emottisi, febbre, pneumotorace ed emotorace. In masse mediastiniche, il danno al nervo laringeo ricorrente rappresenta un'ulteriore rara



complicanza [57]. Polmonite ed ascesso polmonare sono riportati quali complicazioni parenchimali. I rischi di complicanze infettive sembrano essere maggiori nei tumori primitivi, in un parenchima polmonare compromesso e in un polmone precedentemente irradiato. Tuttavia, la profilassi antibiotica non ha dimostrato di ridurre i tassi di sovrapposizioni infettive [33].

Conclusioni

La termoablazione percutanea di neoplasie polmonari primitive o secondarie è sicuramente utilizzabile, poco costosa, presenta tempi di recupero brevi con ridotta morbilità e mortalità. Poiché ci sono ancora incertezze riguardo l'efficacia clinica di tale trattamento, i pazienti dovrebbero essere informati sui benefici e sui rischi della procedura e l'indicazione alla termoablazione dovrebbe essere discussa da un gruppo multidisciplinare. Una delle domande senza risposta è l'impatto sulla sopravvivenza dei linfonodi metastatici in pazienti con tumori polmonari, perché i linfonodi in genere non sono trattati con la termoablazione percutanea. Un'altra questione aperta è rappresentata dal come i pazienti possano beneficiare di trattamenti adiuvanti o neoadiuvante combinati con la termoablazione. Con l'ulteriore sviluppo di procedure percutanee di ablazione, ad esempio le microonde nonché tecniche di chirurgia mini-invasiva, sono emersi dibattiti per quanto riguarda l'approccio terapeutico ottimale in pazienti con tumori polmonari.

Tabella 1: Confronto tra il 6° e il 7° edizione del sistema di classificazione TNM (tumor, node, metastasis) nel cancro del polmone non a piccole cellule e la definizione dello stadio N e dello stadio M

VI edizione	VII edizione	N0	N1	N2	N3
T1 (=2 cm)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (>2 cm, ≤3 cm)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (>3 cm, ≤5 cm)	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2 (>5 cm, ≤7 cm)	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2 (>7 cm)	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 (invasione diretta)		IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (nodulo dello stesso lobo)		IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (altro lobo)	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1 (nodulo ipsilaterale)		IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (infiltrazione pleurica)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (nodulo controlaterale)		IV	IV	IV	IV
M1 (metastasi a distanza)	M1b	IV	IV	IV	IV

Coinvolgimento linfonodale (stadio N): N0 linfonodi regionali non coinvolti, NX lo stato dei linfonodi regionali non può essere valutato, N1 linfonodi omolaterali, N2 coinvolgimento ipsilaterale dei linfonodi mediastinici: paratracheali, aortici, e paraaortici, para-esofagei, e/o sottocarenali, N3 linfonodi mediastinici controlaterali e/o linfonodi ilari e/o sovraclaveari

Metastasi (stadio M): M0 Assenza di metastasi, MX la presenza di metastasi non può essere valutata, M1a metastasi in un lobo controlaterale, infiltrazione maligna pleurica e pericardica o nodulazioni pleuriche, M1b metastasi a distanza



Tabella 2 Criteri di esclusione per la lobectomia per il cancro primitivo del polmone

Criteri maggiori FEV1 \leq 50% DLCO \leq 50%
Criteri minori Età \geq 75 anni FEV1 51-60% previsto DLCO 51-60% previsto Ipertensione polmonare (definita come pressione arteriosa sistolica polmonare $>$ 40 mmHg) secondo le stime dell'ecocardiografia o della cateterizzazione cardiaca destra Ridotta funzione ventricolare sinistra (definito come una frazione di eiezione \leq 40%) pO ₂ arteriosa a riposo o sotto sforzo \leq 55 mmHg o SpO ₂ \leq 88% pCO ₂ $>$ 45 mmHg

FEV1 volume espiratorio forzato in 1 s, DLCO capacità di diffusione del monossido di carbonio, pO₂ pressione parziale di O₂, SpO₂ saturazione O₂

L'adempimento di uno dei criteri maggiori o almeno di due criteri minori solitamente impedisce a un paziente di essere un candidato per lobectomia chirurgica per NSCLC. Da [26]

Bibliografia

1. Jemal A, Siegel R, Ward E et al (2008) Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 58:71–96
2. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S et al (2007) Treatment of non-small cell lung cancer stage I and stage II. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 132:234–242
3. Crocetti L, Lencioni R (2010) Radiofrequency ablation of pulmonary tumors. *Eur J Radiol* 75:23–27
4. Tanabe KK, Curley SA, Dodd GD et al (2004) Radiofrequency ablation: the experts weigh in. *Cancer* 100:641–650
5. Berber E, Pelley R, Siperstein AE (2005) Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: a prospective study. *J Clin Oncol* 23:1358–1364
6. Livraghi T, Solbiati L, Meloni F et al (2003) Percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases in potential candidates for resection: the “test-of-time approach”. *Cancer* 97: 3027–3035
7. Tateishi R, Shiina S, Teratani T et al (2005) Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer* 103:1201–1209
8. Gillams A (2007) Minimally invasive treatment for liver and lung metastases in colorectal cancer. *Br Med J* 334:1056–1057
9. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN et al (2001) Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 221:159–166
10. Rosenthal DI, Hornicek FJ, Torriani M et al (2003) Osteoid osteoma: percutaneous treatment with radiofrequency energy. *Radiology* 229:171–175
11. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF et al (2003) Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 226: 441–451
12. Gervais DA, McGovern FJ, Arellano RS et al (2003) Renal cell carcinoma: clinical experience and technical success with radiofrequency ablation of 42 tumors. *Radiology* 226:417–424
13. Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W et al (2000) Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung. *AJR Am J Roentgenol* 174:57–59
14. De Baere T, Palussiere J, Auperin A et al (2006) Midterm local efficacy and survival after radiofrequency ablation of lung tumors with minimum follow-up of 1 year: prospective evaluation. *Radiology* 240:587–596
15. Hiraki T, Sakurai J, Tsuda T et al (2006) Risk factors for local progression after percutaneous radiofrequency ablation of lung tumors: evaluation based on a preliminary review of 342 tumors. *Cancer* 107:2873–2880
16. Sano Y, Kanazawa S, Gobara H et al (2007) Feasibility of percutaneous radiofrequency ablation for intrathoracic malignancies: a large single-center experience. *Cancer* 109:1397–1405
17. Simon CJ, Dupuy DE, DiPetrillo TA et al (2007) Pulmonary radiofrequency ablation: long-term safety and efficacy in 153 patients. *Radiology* 243:268–275
18. Rose SC (2008) Radiofrequency ablation of pulmonary malignancies. *Semin Respir Crit Care Med* 29:361–383
19. Wang H, Littrup PJ, Duan Y et al (2005) Thoracic masses treated with percutaneous cryotherapy: initial experience with more than 200 procedures. *Radiology* 235:289–298
20. Rosenberg C, Puls R, Hegenscheid K et al (2009) Laser ablation of metastatic lesions of the lung: long term outcome. *AJR Am J Roentgenol* 192:785–792



21. Wolf FJ, Grand DJ, Machan JT et al (2008) Microwave ablation of lung malignancies: effectiveness, CT-findings, and safety in 50 patients. *Radiology* 247:871–879
22. Van Cutsem EJ, Oliveira J (2008) Advanced colorectal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 19(33):34
23. Greaves SM, Brown K, Garon EB, Garon BL (2011) The new staging system for lung cancer: imaging and clinical applications. *J Thorac Imaging* 26:119–131
24. Shim SS, Lee KS, Kim BT et al (2005) Non-small cell lung cancer: prospective comparison of integrated FDG PET-CT and CT alone for preoperative staging. *Radiology* 236:1011–1019
25. Dupuy DE (2011) Image-guided thermal ablation of lung malignancies. *Radiology* 260:633–655
26. Rose SC, Damian DE, Gervais DA, Technology Assessment Committee of the Society of Interventional Radiology Research et al (2009) Reporting standards for percutaneous thermal ablation of lung neoplasms. *J Vasc Interv Radiol* 20:474–485
27. Gomez FM, Palussiere J, Santos E et al (2009) Radiofrequency thermocoagulation of lung tumors. Where we are, where we are headed. *Clin Transl Oncol* 11:28–34
28. Kang S, Luo R, Liao W et al (2004) Single group study to evaluate the feasibility and complications of radiofrequency ablation and usefulness of post-treatment positron emission tomography in lung tumours. *World J Surg Oncol* 2:30–36
29. Lee JM, Jin GY, Goldberg SN et al (2004) Percutaneous radiofrequency ablation for inoperable NSCLC and metastases: preliminary report. *Radiology* 230:125–134
30. Beland MD, Wasser EJ, Mayo-Smith WW, Dupuy DE (2009) Primary non-small cell lung cancer: review of frequency, location, and time of recurrence after radiofrequency ablation. *Radiology* 254:301–307
31. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R et al (2008) Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumors: a prospective intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol* 9:621–628
32. Dupuy DE, DiPetrillo T, Gandhi S et al (2006) Radiofrequency ablation followed by conventional radiotherapy for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer. *Chest* 129:738–745
33. DeBaere T (2011) Lung tumor radiofrequency ablation: where do we stand? *Cardiovasc Interv Radiol* 34:241–251
34. Chua TC, Glenn D, Morris DL (2010) Extending the survival of patients with melanoma lung metastases through radiofrequency ablation. *Acta Oncol* 49:517–519
35. Hiraki T, Yamakado K, Ikeda O et al (2011) Percutaneous radiofrequency ablation for pulmonary metastases from hepatocellular carcinoma: results of a multicenter study in Japan. *J Vasc Interv Radiol* 22:741–748
36. Fernando HC, Hoyos HD, Little V et al (2004) Radiofrequency ablation: identification of the ideal patient. *Clin Lung Cancer* 6:149–153
37. Palussiere J, Italiano A, Descat E et al (2011) Sarcoma lung metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation: results from 29 patients. *Ann Surg Oncol* 18:371–377
38. Nakamura T, Matsumine A, Yamakado K et al (2009) Lung radiofrequency ablation in patients with pulmonary metastases from musculoskeletal sarcomas. *Cancer* 115:3774–3781
39. Sano Y, Kanazawa S, Mimura H et al (2008) A novel strategy for treatment of metastatic pulmonary tumors: radiofrequency ablation in conjunction with surgery. *J Thorac Oncol* 3:283–288
40. Chua TC, Thornbury K, Saxena A et al (2010) Radiofrequency ablation as an adjunct to systemic therapy for colorectal pulmonary metastases. *Cancer* 116:2106–2114
41. Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B et al (2009) Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation. Status and hemostasis risk in percutaneous image guided interventions. *J Vasc Interv Radiol* 20:240–249
42. Hoffmann RT, Jakobs TF, Lubienski A et al (2006) Percutaneous radiofrequency ablation of pulmonary tumors—is there a difference between treatment under general anesthesia and under conscious sedation? *Eur J Radiol* 59:168–174
43. Steinke K, King J, Glenn D et al (2003) Radiologic appearance and complications of percutaneous computed tomography-guided radiofrequency-ablated pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 27:750–757
44. Anderson EM, Lees WR, Gillams AR (2009) Early indicators of treatment success after percutaneous radiofrequency of pulmonary tumors. *Cardiovasc Interv Radiol* 32:478–483
45. Clasen S, Kettenbach J, Kosan B et al (2009) Delayed development of pneumothorax after pulmonary radiofrequency ablation. *Cardiovasc Interv Radiol* 32:484–490
46. Gillams AR, Lees WR (2008) Radiofrequency ablation of lung metastases: factor influencing success. *Eur Radiol* 18:672–677
47. Iguchi T, Hiraki T, Gobara H et al (2007) Percutaneous radiofrequency ablation of lung tumors close to the heart or aorta: evaluation of safety and effectiveness. *J Vasc Interv Radiol* 18: 733–740
48. Palussiere J, Marcel B, Descat E et al (2011) Lung tumors treated with percutaneous radiofrequency ablation: computed tomography imaging follow-up. *Cardiovasc Interv Radiol* 34:989–997



49. Okuma T, Matsuoka T, Yamamoto A et al (2007) Factors contributing to cavitation after CT-guided percutaneous radiofrequency ablation for lung tumors. *J Vasc Interv Radiol* 18: 399–404
50. Deandreis D, Leboulleux S, Dromain C et al (2011) Role of FDG PET-CT and chest CT in the follow-up of lung lesions treated with radiofrequency ablation. *Radiology* 258:270–276
51. Yoo DC, Dupuy DE, Hillman SL et al (2011) Radiofrequency ablation of medically inoperable stage Ia non-small cell lung cancer: are early posttreatment PET findings predictive of treatment outcome? *AJR Am J Roentgenol* 197:334–340
52. Pereira PL, Trubenbach J, Schenk M et al (2004) Radiofrequency ablation: in vivo comparison of four commercially available devices in pig livers. *Radiology* 232:482–490
53. Rhim H, Goldberg SN, Dodd GD 3rd et al (2001) Essential techniques for successful radio-frequency thermal ablation of malignant hepatic tumors. *Radiographics* 21:17–39
54. Clasen S, Schmidt D, Dietz K et al (2007) Bipolar radiofrequency ablation using internally cooled electrodes in ex vivo bovine liver: prediction of coagulation volume from applied energy. *Invest Radiol* 42:29–36
55. Gage AA, Baust J (1998) Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology* 37:171–186
56. Bellman S, Ray JA (1956) Vascular reactions after experimental cold injury. *Angiology* 7:339–367
57. Wang H, Littrup PJ, Duan Y et al (2005) Thoracic masses treated with percutaneous cryotherapy: initial experience with more than 200 procedures. *Radiology* 235:289–298
58. Hinshaw JL, Durick NA, Leung W et al (2009) Radiology–pathology correlation of pulmonary cryoablation in a porcine model. *J Interv Oncol* 2:113–120
59. Skinner MG, Lizuka MN, Kolios MC et al (1998) A theoretical comparison of energy sources—microwave, ultrasound and laser—for interstitial thermal therapy. *Phys Med Biol* 43: 3535–3547
60. Brace CL, Hinshaw JL, Laeseke PF et al (2009) Pulmonary thermal ablation: comparison of radiofrequency and microwave devices by using cross pathologic and CT findings in a swine model. *Radiology* 251:705–711
61. Zhu JC, Yan TD, Morris DL (2008) A systematic review of radiofrequency ablation for lung tumors. *Ann Surg Oncol* 15:1765–1774
62. Yamakado K, Inoue Y, Takao M et al (2009) Long-term results of radiofrequency ablation in colorectal lung metastases: single center experience. *Oncol Rep* 22:885–891
63. Kodama H, Yamakado K, Takaki H et al (2011) Lung radiofrequency ablation for the treatment of unresectable recurrent non-small-cell lung cancer after surgical intervention. *Cardiovasc Interv Radiol* 2012 Jun;35(3):563-9.
64. Shu Yan Huo A, Lawson D, King J, Glenn D (2009) Use of percutaneous radiofrequency ablation in pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 16:3169–3175
65. Soga N, Yamakado K, Gohara H et al (2009) Percutaneous radiofrequency ablation for unresectable pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *Br J Urol Int* 104:790–794
66. Choe YH, Kim SR, Lee KS et al (2009) The use of PTC and RFA as treatment alternatives with low procedural morbidity in nonsmall cell lung cancer. *Eur J Cancer* 45:1773–1779
67. Hiraki T, Gobara H, Mimura H et al (2010) Does tumor type affect local control by radiofrequency ablation in the lungs? *Eur J Radiol* 74:136–141
68. Grieco CA, Simon CJ, Mayo-Smith WW et al (2006) Percutaneous image guided thermal ablation and radiation therapy: outcomes of combined treatment for 41 patients with inoperable stage I/II non-small-cell lung cancer. *J Vasc Interv Radiol* 17: 1117–1124
69. Yan TD, King J, Sjarif A et al (2006) Percutaneous radiofrequency ablation of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: prognostic determinants for survival. *Ann Surg Oncol* 13: 1529–1537
70. Vogl T, Naguib NNN, Gruber-Rouh T et al (2011) Microwave ablation therapy: clinical utility in treatment of pulmonary metastases. *Radiology* 261:643–651
71. Sacks D, McClenny TE, Cardella JF, Lewis CA (2005) Society of Interventional Radiology clinical practice guidelines. *J Vasc Interv Radiol* 14:199–202
72. Steinke K (2008) Radiofrequency ablation of pulmonary tumours: current status. *Cancer Image* 8:27–35
73. Hiraki T, Tajiri N, Mimura H et al (2006) Pneumothorax, pleural effusion, and chest tube placement after radiofrequency ablation of lung tumors: incidence and risk factors. *Radiology* 241: 275–283