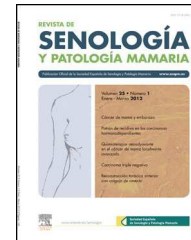




Revista de Senología y Patología Mamaria

www.elsevier.es/senologia



ARTÍCULO DOCENTE

Tratamiento del cáncer de mama por técnicas mínimamente invasivas



Luis Apesteguía Ciriza

Departamento de Radiología, Hospital Virgen del Camino, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

Recibido el 9 de noviembre de 2014; aceptado el 24 de enero de 2015

Disponible en Internet el 3 de junio de 2015

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Radiofrecuencia;
Ecografía;
Técnicas mínimamente invasivas

Resumen Hemos revisado el estado actual de las técnicas de intervencionismo mamario con finalidad terapéutica para carcinomas de mama, considerando su reflejo en la literatura y sus perspectivas futuras como tratamiento local.

Destacan las técnicas de ablación térmica, basadas en aplicación directa de calor o frío en el interior de los tumores, a fin de destruirlos mediante necrosis coagulativa. Las principales técnicas conocidas son: radiofrecuencia, ultrasonidos focalizados de alta intensidad, láser, microondas y crioterapia. Describimos todas ellas y comentamos las referencias de cada una en la literatura.

El diagnóstico previo debe incluir todas las técnicas de imagen disponibles, incluida, a ser posible, la resonancia magnética. Con anterioridad a la ablación, es imprescindible realizar un estudio histológico tumoral completo, así como la estadificación ganglionar.

El desarrollo de estas terapias está muy ligado a la capacidad de las técnicas de imagen para definir la extensión tumoral y planificar su destrucción. La ultrasonografía y la resonancia magnética son las técnicas más utilizadas para ello.

Existe evidencia de que el carcinoma infiltrante menor de 2 cm puede ser eficazmente tratado mediante termoablación, especialmente radiofrecuencia. Antes de validarla como alternativa, serán necesarios ensayos clínicos fase III, comparándola con la terapia establecida, en términos de progresión local y supervivencia global.

© 2014 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Breast cancer;
Radiofrequency;
Ultrasound;
Minimally-invasive techniques

Minimally-invasive techniques in breast cancer treatment

Abstract We review the state-of-the-art of interventional techniques for breast cancer, as reflected in the literature, and their future prospects as local treatment.

There is widespread use of thermal ablation techniques, based on direct application of heat or cold within tumors to destroy them through coagulative necrosis. The main techniques are

Correo electrónico: lapestec@navarra.es

<http://dx.doi.org/10.1016/j.senol.2015.01.006>

0214-1582/© 2014 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

radiofrequency ablation, high-intensity focused ultrasound, laser, microwave, and cryotherapy. We describe all these techniques and discuss the literature on each of them.

Prior diagnosis should include all available imaging techniques, including, if possible, magnetic resonance imaging. Before ablation, it is essential to carry out complete histological analysis of the tumor and lymph node staging.

The development of these therapies is closely linked to the ability of imaging studies to identify tumoral spread and plan tumoral destruction. The most widely used techniques for this purpose are ultrasound and magnetic resonance imaging.

There is evidence that infiltrating carcinomas smaller than 2 cm can be effectively treated by thermal ablation, especially radiofrequency ablation. Before this option is validated, phase III clinical trials are required that compare this technique with the gold standard in terms of local progression and overall survival.

© 2014 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En el último decenio se ha suscitado un creciente interés por el tratamiento mínimamente invasivo de lesiones mamarias de carácter maligno, principalmente tumores infiltrantes. Entre estas técnicas mínimamente invasivas destacan los procedimientos de ablación térmica, todavía en fase de investigación, con resultados preliminares prometedores, aunque con algunos inconvenientes de índole práctica y económica.

La revisión que presentamos trata de exponer el estado actual de las técnicas de intervencionismo mamario de carácter terapéutico para lesiones malignas, su reflejo en la literatura internacional y sus perspectivas futuras.

Técnicas de ablación térmica

La ablación térmica consiste en la aplicación directa de calor o frío en el interior de los tumores con el objetivo de destruirlos. Las principales técnicas de ablación empleadas en el tratamiento del cáncer de mama son 5: radiofrecuencia (RFA), ultrasonidos focalizados de alta intensidad, láser, microondas y crioterapia^{1,2}.

Salvo la ablación transcutánea por ultrasonidos focalizados de alta densidad, el resto requieren la inserción percutánea intratumoral de una cánula o aplicador. La morfología de la zona de ablación suele ser ovalada o esférica, y el objetivo ideal del tratamiento es destruir el tumor y un margen de tejido circundante de 5-10 mm. Es importante colocar la cánula-electrodo en el centro del tumor y, a ser posible, siguiendo el eje mayor del mismo, para garantizar que la zona de ablación incluya el volumen total planificado (fig. 1). El tipo y tamaño del aplicador empleado deberán garantizar un efecto térmico de volumen suficiente.

La técnica más utilizada para guiar la inserción del aplicador es la ultrasonografía (US), seguida de la resonancia magnética (RM) y, con mucha menos frecuencia, la estereotaxia.

La utilización de la ecografía como guía requiere que la lesión sea perfectamente identificable por US y presente

buena delimitación con el parénquima adyacente. La inserción del aplicador debe ser muy precisa y por ello debe ser realizada por radiólogos expertos en punción ecoguiada, usando equipos de alta resolución³ (fig. 2). A menudo es difícil monitorizar el efecto del tratamiento debido a la instauración, lenta y progresiva, de una zona hiperecogénica mal definida que oculta el tumor e impide visualizar el tejido subyacente. Esta zona parece debida a microburbujas de vapor de agua y otros productos celulares, formados como resultado de la vaporización tisular.

La RM supera a la US en la definición de la extensión local del carcinoma infiltrante, permitiendo monitorizar el tratamiento de forma no invasiva mediante el empleo de secuencias específicas termosensibles. La RM también permite monitorizar la temperatura mediante la incorporación de sensores térmicos, ubicados en la punta de algunos aplicadores, proporcionando información muy útil sobre la respuesta al tratamiento (disminución, total o parcial, de la captación del carcinoma infiltrante)⁴⁻⁶. No obstante, el uso de la RM es todavía limitado por motivos de índole práctica, como una menor disponibilidad, un tiempo prolongado de ocupación de sala, la frecuente incompatibilidad de la mayoría de los sistemas ablativos con la RM o los artefactos producidos por el aplicador.

Describiremos las técnicas de ablación térmica actualmente existentes.

Técnicas de ablación por calor

Su fundamento consiste en inducir coagulación tisular mediante calentamiento lento y progresivo de los tejidos. En esencia, las técnicas de termoablación difieren únicamente en el método físico de generar calor.

Ablación por radiofrecuencia

Bases físicas. La RFA consiste en la inserción intratumoral de un electrodo, a través del cual se aplica una corriente alterna de alta frecuencia que induce agitación oscilante de los iones tisulares, produciendo calor por fricción, que eleva la temperatura local, ocasionando finalmente

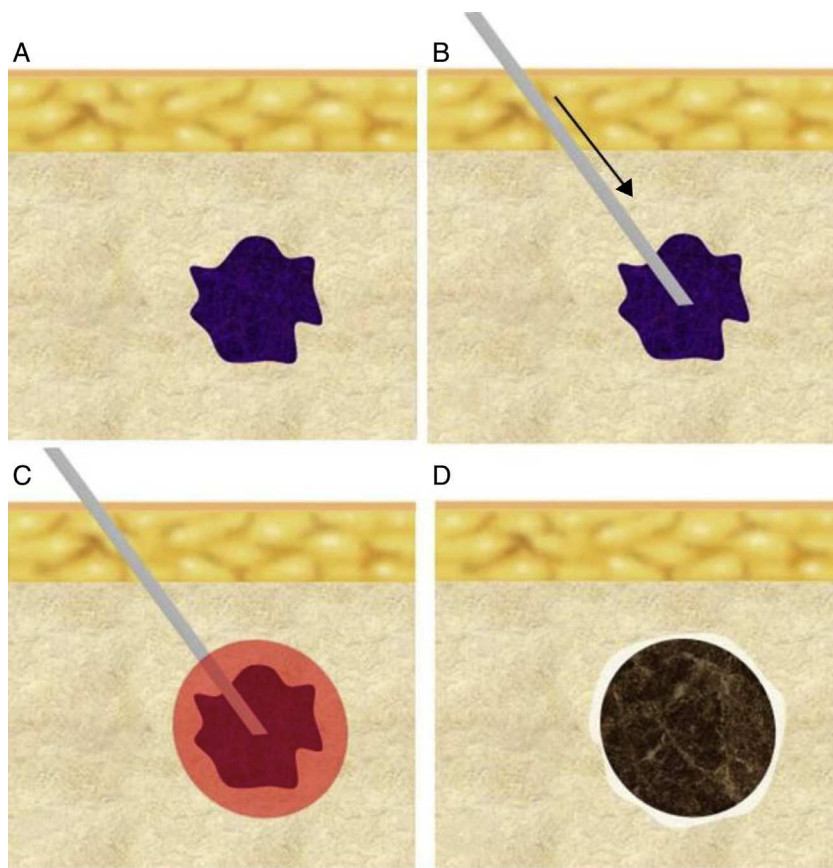


Figura 1 Ablación térmica percutánea. A: tumor. B: inserción percutánea de un aplicador en el centro geométrico del tumor. C: creación de una zona de ablación térmica esferoidal. D: zona de coagulación tisular (muerte celular).

coagulación tisular. El calor generado en la vecindad del electrodo se dispersa ulteriormente como resultado de los efectos de conductividad y convección⁷.

El daño tisular depende de la temperatura y la duración del calentamiento. La homeostasis celular se mantiene por debajo de 40 °C. Las células se vuelven más susceptibles a la quimioterapia o la radiación cuando la temperatura tisular sube a 42 °C (hipertermia). El calentamiento a 45 °C durante

varias horas produce daño celular irreversible, mientras que a 50-55 °C, el mismo efecto se consigue en escasos minutos. Entre 60 y 100 °C se produce coagulación tisular inmediata, manifestada como daño irreversible de las enzimas citosólicas y mitocondriales. Por encima de 100 °C se produce vaporización y carbonización tisular^{8,9} (fig. 3).

Procedimiento. La técnica más empleada como guía es la US. Es importante aplicar una potencia inicial baja e incrementarla lentamente, a fin de evitar una rápida necrosis del tejido cercano a la punta del electrodo, que impediría la ulterior propagación del calor por el incremento inmediato de la impedancia tisular.

El tipo y el tamaño del electrodo determinan la extensión de la zona de ablación. Existen diferentes modelos (electrodos multifilamento expansibles, electrodos enfriados internamente, electrodos de perfusión)¹⁰. Los sistemas disponibles producen volúmenes de ablación esferoidales, con diámetros entre 2 y 5 cm. Se ha publicado un trabajo comparando 2 tipos diferentes de electrodo, con resultados similares en cuanto a eficacia, si bien el electrodo tipo Cool mejoró al electrodo LeVein en cuanto a facilidad de inserción y acortamiento del tiempo necesario para completar la ablación¹¹.

Hay sistemas autorregulados por la impedancia tisular y otros basados en el registro de la temperatura mediante un termómetro próximo a la punta del electrodo. En los primeros, la impedancia se registra en el monitor del generador.



Figura 2 Ablación térmica percutánea guiada por US. El radiólogo introduce el aplicador, guiado por ecografía.

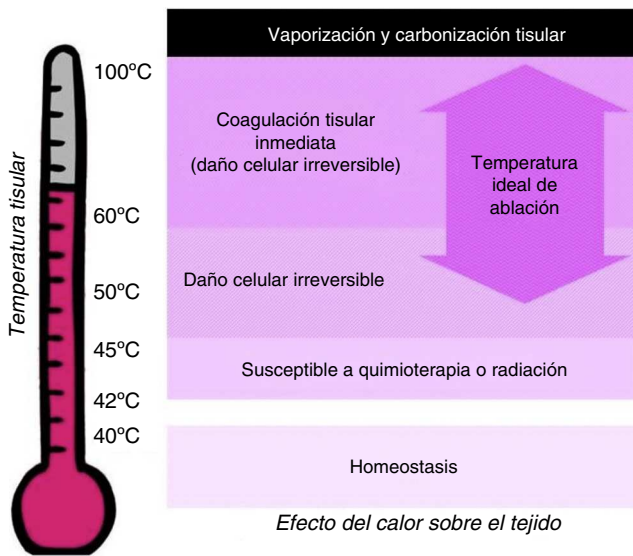


Figura 3 Efecto del calor sobre el tejido. Para lograr una ablación térmica satisfactoria, la temperatura tisular debería mantenerse en el rango ideal de ablación.

Cuando la ablación está próxima a completarse, la impedancia asciende exponencialmente, por lo que la potencia descende, sin que sea posible elevarla desde el conmutador. La técnica se prolonga 10-20 min, si bien la preparación de la paciente, la instrumentación y los cuidados posteriores la prolongan algo más de tiempo. Los efectos adversos son infrecuentes e incluyen la posibilidad de quemadura cutánea o de pared torácica, lo que hace desaconsejable el uso de la RFA para tumores localizados a menos de 1 cm de estas estructuras³.

Es imprescindible haber realizado un estudio histológico completo del tumor antes de la RFA, incluyendo la determinación del tipo y el grado histológicos, así como los receptores hormonales y el análisis de la expresión del oncogén HER2/neu. En la biopsia percutánea realizada con ese fin es aconsejable incluir un cilindro en alcohol, válido para ser utilizado como muestra «testigo» para certificar la validez de la prueba de la NADH-diaforasa (NADH-d), técnica enzimática que permite estudiar la viabilidad celular tras la RFA.

En las series con comprobación quirúrgica posterior, el estudio histológico de la pieza quirúrgica con hematoxilina-eosina puede presentar grados variables de necrosis coagulativa, caracterizados por deshidratación celular, picnosis nuclear y eosinofilia citoplasmática más o menos intensas, pudiendo llegar hasta la destrucción celular completa. Puede haber células aparentemente normales en la zona de coagulación tisular que, sin embargo, se demuestran inviabilizadas en el estudio específico mediante la NADH-d^{12,13}. Esta técnica consiste en la reducción de un compuesto químico (nitroazul de tetrazolio) por la enzima NADH-d, lo que resulta en un pigmento citoplasmático azul intenso. La actividad de esta enzima, constitutivamente presente en las células viables, cesa inmediatamente tras la muerte celular, por lo que esta técnica permite determinar de forma precisa e inmediata la muerte celular y su extensión. Es mucho más objetiva que el estudio convencional con hematoxilina-eosina, ya que su interpretación se

basa solamente en la presencia o ausencia del pigmento azul intracitoplasmático¹³. No obstante, su realización e interpretación puede resultar en ocasiones problemática, planteando dificultades a la hora de realizar los cortes para congelación sobre tejidos adiposos y/o necrosados, así como dudas a la hora de elegir la zona más adecuada para congelar y cuánto material se ha de congelar en los tumores más pequeños. Se ha propuesto para este mismo objetivo el uso de otra técnica, la inmunohistoquímica citoqueratina 8, con buenos resultados comparativos¹⁴.

El estudio diagnóstico previo debe incluir todas las técnicas de imagen disponibles, incluida, a ser posible, la RM, ya que es necesario conocer todas las características del tumor (tamaño, morfología, márgenes, componente in situ y multiplicidad), factores determinantes en la selección de los casos. También es obligada la estadificación ganglionar, mediante punción ecoguiada de adenopatías axilares sospechosas, si las hay, o mediante biopsia del ganglio centinela, en caso contrario. La demostración de afectación axilar no contraindica la ablación.

Recientemente, algunos grupos¹⁵ han estudiado la variabilidad del efecto de la RFA según el mayor o menor contenido adiposo del tejido, concluyendo que el tejido adiposo podría reducir dicho efecto, por su menor conductividad eléctrica.

Si se decide utilizarla como alternativa a la cirugía conservadora, la RFA tiene como desventaja la imposibilidad de estudiar histológicamente el margen de ablación. Por ello, es aconsejable excluir el carcinoma ductal in situ puro y los tumores invasivos con componente in situ extenso, habitualmente indetectables por US. El carcinoma lobulillar infiltrante es también excluido en muchas series por razones similares.

Resultados. La RFA es el método de ablación térmica más utilizado en el tratamiento local experimental de los tumores malignos de mama. El trabajo más clásico, considerado como pionero, es el publicado por Jeffrey et al. en 1999¹⁶. Concluyeron que la RFA causa muerte celular en el carcinoma invasivo, aunque, por la extensión de la zona de ablación, la técnica es aplicable solo a tumores menores de 3 cm.

Posteriormente, se han publicado numerosas series de casos, la gran mayoría, ensayos clínicos fase II, en los que la RFA se sigue de tratamiento quirúrgico, con el objetivo de determinar su seguridad y los efectos de la ablación sobre la pieza quirúrgica^{3-5,17-27}. La guía utilizada en los estudios fue la US, con una sola excepción, en que se utilizó la RM²². La mayoría de los procedimientos fueron realizados en quirófano e inmediatamente antes del tratamiento quirúrgico, bajo anestesia general o local con sedación^{4,5,19,23}. La técnica es generalmente bien tolerada y los efectos adversos son infrecuentes, limitados fundamentalmente a quemaduras cutáneas leves. La mayoría de las series se refieren a tumores infiltrantes menores de 2 cm.

Los resultados son consistentes: la RFA produce destrucción completa del tumor en el 90-100% de los casos. Esta conclusión se sustenta también en numerosas revisiones bibliográficas sistemáticas publicadas en los últimos años²⁷⁻²⁹.

Nuestro grupo de trabajo inició en 2005 un ensayo clínico fase II consistente en realizar RFA de tumores malignos infiltrantes de mama menores de 2 cm, seguida de tratamiento

quirúrgico diferido²⁵. Los 35 procedimientos se realizaron en la sala de ecografía, bajo anestesia local y sin sedación. El 85,7% de las pacientes no sintieron molestias. El 11,4% de ellas refirió dolor ligero, controlado tras administrar más anestésico local. Una paciente presentó dolor intenso que obligó a detener el procedimiento. No se registraron efectos adversos. En todos los casos se demostraron cambios histológicos de necrosis coagulativa, catalogada como completa en el 91,4%. La NADH-d fue negativa en 27 de los 32 casos en los que se realizó; en un caso fue débilmente positiva, y en 4, no valorable. Nuestros resultados coinciden con otros publicados^{3,4,17,21,24}.

Una limitación inherente a estos estudios es que siempre cabe un posible error en la obtención de muestras de la pieza quirúrgica, ya que a pesar de un muestreo exhaustivo, podrían quedar fuera focos aislados de tumor residual viable. Las principales causas descritas de destrucción incompleta son el tamaño superior a 2 cm^{3,16,23,26} y la presencia de áreas tumorales radiológicamente ocultas, especialmente de carcinoma in situ^{3,26}.

El número de series en las que la RFA no se siguió de tratamiento quirúrgico posterior es menor³⁰⁻³⁷ y todas ellas son estudios experimentales longitudinales, sin grupo control. El seguimiento del lecho tumoral es esencial en estos casos, pero todavía objeto de debate, y aunque la mayoría de los autores proponen la combinación de técnicas de imagen (fundamentalmente RM) y de punción percutánea, aún no existe consenso en cuanto al tipo y secuencia de estudios necesarios.

La serie más numerosa sin comprobación quirúrgica es la de Oura et al.³⁰, que incluyó a 54 pacientes con carcinomas hasta 2 cm y, tras un seguimiento medio de 15 meses, no detectó progresión tumoral local ni metástasis ganglionar o a distancia en ningún caso. Las técnicas de seguimiento fueron exploración física, punción-citología, US y RM. El resultado estético se consideró, en la mayoría de las pacientes, superior al de la cirugía conservadora.

Todavía no disponemos de suficiente información sobre la historia natural de los cambios que se producen tras la RFA. Es previsible que el resultado estético sea mejor que el de la cirugía conservadora, debido al menor volumen de tejido tratado y a la ausencia de cicatriz, pero esto todavía debe ser demostrado en estudios longitudinales. Además, tras la ablación, seguida o no de radioterapia externa, se pueden producir cambios locales (secundarios a reacción aberrante del tejido peritumoral o a necrosis grasa), cuya frecuencia, intensidad y evolución se desconocen.

La experiencia de nuestro grupo en este aspecto es escasa, limitada a un solo caso: una mujer de 78 años, exenfermera y afecta de numerosos procesos patológicos (obesidad, cardiopatía hipertensiva isquémica, diabetes descompensada...). Tras ser diagnosticada de un carcinoma ductal infiltrante en el CSE de la mama derecha, sugirió ser tratada por algún método no quirúrgico. Tras consentimiento informado verbal y escrito, fue tratada mediante RFA con anestesia local. La ablación resultó indolora y sin complicaciones. La paciente continúa en seguimiento 5 años más tarde, sin presentar signos de recurrencia y con resultados cosméticos excelentes (fig. 4).

Podemos concluir que la RFA es una técnica efectiva, bien tolerada bajo anestesia local en entorno ambulatorio y con escasos efectos adversos. No obstante, la verdadera



Figura 4 Paciente diagnosticada de carcinoma ductal infiltrante de 13 mm y sometida a RFA a los 78 años, sin tratamiento quirúrgico posterior. Mamografía de seguimiento realizada 5 años más tarde. Se observa únicamente una densidad asimétrica residual, correspondiente a necrosis grasa.

demonstración de la ausencia de viabilidad celular tras la RFA deberá conseguirse mediante el seguimiento a largo plazo de pacientes no intervenidas quirúrgicamente, comparando tasas de progresión tumoral local y supervivencia en pacientes tratadas con RFA más radioterapia y en las tratadas con la terapia actualmente establecida (cirugía conservadora más radioterapia). Uno de los grupos más activos en la investigación de estos temas, el del MD Anderson Cancer Center (Houston, EE. UU.), tiene en marcha un estudio experimental, no aleatorizado, de estas características³⁸.

Mientras tanto, una indicación potencial de la RFA incluiría pacientes ancianas o con enfermedad intercurrente que contraindique la cirugía, siempre con estricto consentimiento informado³¹⁻³⁶.

El efecto de la RFA en el carcinoma de mama recurrente ha sido estudiado por Lamuraglia et al.³⁹, que refieren dificultad en la inserción del electrodo por la alta consistencia del lecho tumoral.

Más recientemente se plantean nuevas opciones terapéuticas, como combinación de RFA con quimioterapia liposomal, que podría potenciar la necrosis térmica^{40,41}.

Asimismo, la administración intralesional de interleucinas (IL-7 e IL-15) tras la RFA podría desencadenar una respuesta inmunitaria antitumoral que inhibiría la progresión tumoral local o de metástasis, lo que abre otra posible línea terapéutica futura⁴²⁻⁴⁴.

Ablación por ultrasonidos

Bases físicas. Esta es la única técnica termoablativa que no requiere la inserción de un aplicador intratumoral, por lo que la piel permanece íntegra. Consiste en focalizar un haz de US de 0,5 a 4 MHz, en un punto concreto localizado a la distancia precisa del generador. La energía acústica, transformándose en calor, consigue un calentamiento del tejido diana que ocasiona coagulación tisular. La piel y los tejidos circundantes muestran un incremento insignificante de la temperatura.

Procedimiento. El volumen de tejido lesionado por cada haz de US tiene una morfología esférica y un tamaño equivalente a un grano de arroz, por lo que la destrucción del volumen tumoral completo, más un margen de seguridad, requiere la superposición de múltiples haces de forma planificada. Ello prolonga considerablemente la duración del procedimiento, que oscila entre 45 y 150 min.

La técnica de imagen más utilizada es la RM, que posibilita la monitorización de la ablación mediante el uso de secuencias específicas termosensibles. El procedimiento es generalmente bien tolerado bajo anestesia local, y no conlleva complicaciones importantes, aunque está limitado por la baja disponibilidad de la RM y su prolongada duración. La US también se ha utilizado como guía, si bien todas las experiencias publicadas proceden del mismo grupo⁴⁴.

Resultados. En general, se obtuvieron mejores resultados en las series guiadas por US, probablemente porque se planificó un margen de ablación mayor. Las experiencias con esta técnica incluyen series con y sin cirugía posterior⁴⁴⁻⁴⁹, y los resultados son heterogéneos, con porcentajes de ablación completa de entre el 20 y el 100%.

Ablación por láser

Bases físicas. Esta técnica utiliza fibras ópticas, insertadas en el tejido, para administrar energía luminosa, que incrementa la temperatura local y, en última instancia, ocasiona coagulación tisular.

Procedimiento. La inserción de las fibras ópticas puede guiarse por diferentes técnicas de imagen. La RM, en concreto, puede utilizarse tanto para guiar la correcta colocación de las fibras como para monitorizar el proceso de ablación térmica mediante el uso de secuencias específicas termosensibles. Además, proporciona información sobre la respuesta al tratamiento⁵⁰.

El procedimiento suele ser bien tolerado bajo anestesia local y habitualmente no conlleva complicaciones importantes.

Resultados. Las primeras referencias sobre esta técnica se remontan a principios de los 90, y desde entonces pocas series han sido publicadas⁵⁰⁻⁵⁶. La técnica puede ser efectiva en el tratamiento percutáneo del carcinoma ductal infiltrante de pequeño tamaño sin componente intraductal extenso⁵⁴⁻⁵⁶.

Ablación por microondas

Bases físicas. Es la técnica menos conocida. Es un método electromagnético que induce destrucción tumoral mediante dispositivos con frecuencias comprendidas entre 900 y 2.450 MHz⁵⁷⁻⁵⁹.

Procedimiento. Exige la inserción intratumoral ecoguiada de una antena que emite radiación electromagnética, la cual crea un campo eléctrico oscilante que interacciona con las moléculas de agua, agitándolas y generando calor por fricción. A diferencia de la RFA, no se aplica una corriente eléctrica alterna, así que no precisa almohadillas de retorno, aunque la necrosis resultante es similar en ambas técnicas^{60,61}.

Resultados. Las series publicadas son contadas y con resultados dispares, generalmente pobres^{62,63}. En un estudio multicéntrico prospectivo de 25 pacientes⁶³, bajo anestesia local y seguida de tratamiento quirúrgico diferido, con tamaños tumorales entre 7 y 25 mm, el procedimiento fue tolerado, con o sin dolor, por 24 pacientes. En las 19 en que se alcanzó la temperatura deseada, se obtuvieron porcentajes de necrosis tumoral muy heterogéneos, de entre el 0 y el 100%. La dosis térmica resultó ser el mejor factor predictor de la necrosis tumoral. Como complicaciones, se registraron: eritema cutáneo frecuente, edema mamario en 5 pacientes y quemaduras cutáneas en 3. Sin embargo, un estudio publicado en 2012 proclama tasas de necrosis tumoral completa en alrededor del 95% de los casos⁶⁴.

Técnicas de ablación por frío: crioablación o crioterapia

Bases físicas

El fundamento es la destrucción tisular mediante congelación, que conduce a la disrupción de las membranas induciendo la muerte celular⁶⁵. Como tratamiento paliativo en tumores localmente avanzados ha sido referida en la literatura desde la primera mitad del siglo xx.

Técnicamente, consiste en la aplicación directa de temperaturas citotóxicas (< -20°C) mediante la inserción de una criosonda en el tejido. En los dispositivos actuales, la congelación en la punta de la sonda se produce por descompresión de gas argón, según el efecto Joule-Thomson.

Procedimiento

El método comprende 2 ciclos consecutivos de congelación-descongelación. Durante el primero, se crea una «bola de hielo» anecoica, que aumenta progresivamente hasta abarcar el volumen tisular planificado. Una ventaja frente a la RFA es que el margen anterior de la bola de hielo está muy bien definido y se ve perfectamente por ecografía, permitiendo controlar la extensión de la lesión térmica en tiempo real. La descongelación subsecuente es pasiva, por interrupción del flujo de argón, y su objetivo es sensibilizar las células para el siguiente ciclo de congelación. Tras finalizar

el segundo ciclo, se realiza un último ciclo de descongelación activa, por helio, que facilita la extracción de la criosonda.

Resultados

La indicación más frecuente es la ablación de fibroadenomas y sobre ello se han publicado varias series, con gran número de pacientes⁶⁶⁻⁷².

La técnica es virtualmente indolora, dado el efecto anestésico del frío, y carece de complicaciones. Los resultados son excelentes en términos de desaparición de la masa palpable y la imagen radiológica, aunque la desaparición completa del nódulo es lenta y puede requerir meses, incluso años. El efecto citotóxico es mayor en el componente epitelial que en el fibroso, por lo que responden mejor los fibroadenomas hiperplásicos.

Se han descrito reacciones anómalas del tejido circundante, un efecto bien conocido, también tras resecciones quirúrgicas.

La crioterapia es aceptada por la FDA como método idóneo para pacientes que deseen un tratamiento de fibroadenoma sin cirugía⁶⁸⁻⁷².

Más recientemente, se han publicado series de crioterapia en tumores malignos inferiores a 2 cm^{73,74} con buenos resultados en términos de efectividad (destrucción tumoral completa en el 78%) y ausencia de complicaciones. Como sucede con otras técnicas ablativas, la principal causa de persistencia tumoral es la existencia de componente intraductal, no tanto por la incapacidad del procedimiento, sino por la conocida dificultad de las técnicas de imagen para establecer fielmente el componente intraductal de algunos tumores, impidiendo una adecuada planificación del volumen a tratar.

La crioterapia ha sido también utilizada para la localización prequirúrgica de carcinomas no palpables, como alternativa al uso de arpones. En un ensayo multicéntrico que comparó ambas técnicas⁷⁵, el porcentaje de márgenes afectados no difirió significativamente, pero el volumen de tejido extirpado fue menor en la localización crioadsistida ($p = 0,002$). La crioterapia fue también superior en otros parámetros, como facilidad de la resección, resultado cosmético a corto plazo o satisfacción de las pacientes. No obstante, este procedimiento puede causar una distorsión nuclear considerable en el estudio histológico, alterando los resultados del estudio inmunohistoquímico, por lo que dichos parámetros deben ser estudiados con anterioridad⁷⁶.

Mediante experimentación en ratones se ha descrito un efecto inmunológico de la crioterapia, que induciría una respuesta de linfocitos T antitumorales específicos en los ganglios que drenan el tumor, y también respuestas sistémicas natural killer antitumorales, efectos que reducirían el riesgo de recidiva^{77,78}.

Conclusiones

Existe una creciente evidencia de que los pequeños carcinomas infiltrantes de mama pueden ser eficazmente tratados mediante la aplicación de técnicas mínimamente invasivas, particularmente la RFA, evidencia que mantiene su actualidad en las publicaciones más recientes⁷⁹⁻⁸¹. Se acepta que permanecen algunas dudas y serán necesarios ensayos clínicos fase III, bien diseñados y realizados, que permitan

comparar estas técnicas con la cirugía conservadora, en términos de progresión tumoral local y supervivencia, antes de confirmarlas como alternativa válida. El desarrollo de estas terapias dependerá en gran medida de la capacidad de las técnicas de imagen para planificar y dirigir con precisión la destrucción tumoral.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. El autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Van Esser S, van den Bosch MA, van Diest PJ, Mali WT, Borel Rinkes IH, van Hilleberg R. Minimally invasive ablative therapies for invasive breast carcinomas: An overview of current literature. *World J Surg.* 2007;31:2284-92.
2. Vlastos G, Verkooijen HM. Minimally invasive approaches for diagnosis and treatment of early-stage breast cancer. *Oncologist.* 2007;12:1-10.
3. Fornage BD, Sneige N, Ross MI, Mirza AN, Kuerer HM, Edeiken BS, et al. Small (<2cm) breast cancer treated with US-guided radiofrequency ablation: Feasibility study. *Radiology.* 2004;231:215-24.
4. Burak WE, Agnese DM, Povoski SP, Yanssens TL, Bloom KJ, Wakely PE, et al. Radiofrequency ablation of invasive breast carcinoma followed by delayed surgical excision. *Cancer.* 2003;98:1369-76.
5. Manenti G, Bolacchi F, Perretta T, Cossu E, Pistolesse CA, Buonomo OC, et al. Small breast cancers: In vivo percutaneous US-guided radiofrequency ablation with dedicated cool-tip radiofrequency system. *Radiology.* 2009;251:339-46.
6. Vilar VS, Goldman SM, Ricci MD, Pincerato K, Oliveira H, Abud TG, et al. Analysis by MRI of residual tumor after radiofrequency ablation for early stage breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;198:W285-91.
7. McGahan JP, Browning PD, Brock JM, Tesluk H. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. *Invest Radiol.* 1990;25:267-70.
8. Goldberg SN. Radiofrequency tumor ablation: Principles and techniques. *Eur J Ultrasound.* 2001;13:129-47.
9. Rhim H, Goldberg SN, Dodd GD 3rd, Solbiati L, Lim HK, Tonolini M, et al. Essential techniques for successful radiofrequency thermal ablation of malignant hepatic tumors. *Radiographics.* 2001;21:17-35.
10. Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, Charboneau JW, Dodd GD 3rd, Dupuy DE, et al., Society of Interventional Radiology Technology Assessment Committee. Image-guided tumor ablation: Standardization of terminology and reporting criteria. *J Vasc Interv Radiol.* 2005;16:765-78.

11. Hung WK, Mak KL, Ying M, Chan M. Radiofrequency ablation of breast cancer: A comparative study of two needle designs. *Breast Cancer*. 2011;18:124–8.
12. Huston TL, Simmons RM. Ablative therapies for the treatment of malignant diseases of the breast. *Am J Surg*. 2005;189:694–701.
13. Neumann RA, Knobler RM, Pieczkowski F, Gebhart W. Enzyme histochemical analysis of cell viability after argon laser-induced coagulation necrosis of the skin. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25:991–8.
14. Kreb DL, Bosscha K, Ernst MF, Rutten MJ, Jager GL, van Diest PJ, et al. Use of cytokeratin 8 immunohistochemistry for assessing cell death after radiofrequency ablation of breast cancers. *Biotech Histochem*. 2011;86:404–12.
15. Athanassiou E, Sioutopoulou D, Vamvakopoulos N, Karasavvidou F, Tzovaras G, Tziastoudi E, et al. The fat content of small primary breast cancer interferes with radiofrequency-induced thermal ablation. *Eur Surg Res*. 2009;42:54–8.
16. Jeffrey SS, Birdwell RL, Ikeda DM, Daniel BL, Nowels KW, Dirbas FM, et al. Radiofrequency ablation of breast cancer: First report of an emerging technology. *Arch Surg*. 1999;134:1064–8.
17. Izzo F, Thomas R, Delrio P, Rinaldo M, Vallone P, DeChiara A, et al. Radiofrequency ablation in patients with primary breast carcinoma: A pilot study in 26 patients. *Cancer*. 2001;92:2036–44.
18. Hayashi AH, Silver SF, van der Westhuizen NG, Donald JC, Parker C, Fraser S, et al. Treatment of invasive breast carcinoma with ultrasound-guided radiofrequency ablation. *Am J Surg*. 2003;185:429–35.
19. Noguchi M, Earashi M, Fujii H, Yokoyama K, Harada K, Tsuneyama K. Radiofrequency ablation of small breast cancer followed by surgical resection. *J Surg Oncol*. 2006;93:120–8.
20. Earashi M, Noguchi M, Motoyoshi A, Fujii H. Radiofrequency ablation therapy for small breast cancer followed by immediate surgical resection or delayed mamotome excision. *Breast Cancer*. 2007;14:39–47.
21. Khatri VP, McGahan JP, Ramsamooj R, Griffey S, Brock J, Cronan M, et al. A phase II trial of image-guided radiofrequency ablation of small invasive breast carcinomas: Use of saline-cooled tip electrode. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:1644–52.
22. Van den Bosch M, Daniel B, Rieke V, Butts-Pauly K, Kermit E, Jeffrey S. MRI-guided radiofrequency ablation of breast cancer: Preliminary clinical experience. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27:204–8.
23. Medina-Franco H, Soto-Germes S, Ulloa-Gómez JL, Romero-Trejo C, Uribe N, Ramirez-Alvarado CA, et al. Radiofrequency ablation of invasive breast carcinomas: A phase II trial. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:1689–95.
24. Imoto S, Wada N, Sakemura N, Hasebe T, Murata Y. Feasibility study on radiofrequency ablation followed by partial mastectomy for stage I breast cancer patients. *Breast*. 2009;18:130–4.
25. Apesteguía L, Ovelar A, Domínguez-Cunchillos F, Alfaro C, Trujillo R, Sanz MA, et al. Ablación por radiofrecuencia de carcinomas de mama: resultados preliminares de un ensayo clínico. *Radiología*. 2009;51:591–600.
26. Kinoshita T, Iwamoto E, Tsuda H, Seki K. Radiofrequency ablation as local therapy for early breast carcinomas. *Breast Cancer*. 2011;18:10–7.
27. Kinoshita T, Yamamoto N, Fujisawa T, Masuda N, Hojo T, Aogi K, et al. A phase II trial of image-guided radiofrequency ablation of small breast carcinomas: Results of a multicenter study in Japan. *J Clin Oncol ASCO Meeting Abstracts*. 2009;27:e11535.
28. Soukup B, Bismohun S, Reefy S, Mokbel K. The evolving role of radiofrequency ablation therapy of breast lesions. *Anticancer Res*. 2010;30:3693–7.
29. Zhao Z, Wu F. Minimally-invasive thermal ablation of early-stage breast cancer: A systemic review. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36:1149–55.
30. Oura S, Tamaki T, Hirai I, Yoshimasu T, Ohta F, Nakamura R, et al. Radiofrequency ablation therapy in patients with breast cancers two centimeters or less in size. *Breast Cancer*. 2007;14:48–54.
31. Nagashima T, Sakakibara M, Sangai T, Kazama T, Fujimoto H, Miyazaki M. Surrounding rim formation and reduction in size after radiofrequency ablation for primary breast cancer. *Jpn J Radiol*. 2009;27:197–204.
32. Susini T, Nori J, Olivieri S, Livi L, Bianchi S, Mangialavori G, et al. Radiofrequency ablation for minimally invasive treatment of breast carcinoma. A pilot study in elderly inoperable patients. *Gynecol Oncol*. 2007;104:304–10.
33. Marcy PY, Magné N, Castadot P, Bailet C, Namer M. Ultrasound-guided percutaneous radiofrequency ablation in elderly breast cancer patients: Preliminary institutional experience. *Br J Radiol*. 2007;80:267–73.
34. Head JF, Elliott RL. Stereotactic radiofrequency ablation: A minimally invasive technique for nonpalpable breast cancer in postmenopausal patients. *Cancer Epidemiol*. 2009;33:300–5.
35. Palussiere J, Henriques C, Mauriac L, Asad-Syed M, Valentin F, Brouste V, et al. Radiofrequency ablation as a substitute for surgery in elderly patients with nonresected breast cancer: Pilot study with long-term outcomes. *Radiology*. 2012;264:597–605.
36. Brkljacic B, Cikara I, Ivanac G, Hrkac Pustahija A, Zic R, Stanec Z. Ultrasound-guided bipolar radiofrequency ablation of breast cancer in inoperable patients: A pilot study. *Ultraschall Med*. 2010;31:156–62.
37. Yamamoto N, Fujimoto H, Nakamura R, Arai M, Yoshii A, Kaji S, et al. Pilot study of radiofrequency ablation therapy without surgical excision for T1 breast cancer: Evaluation with MRI and vacuum-assisted core needle biopsy and safety management. *Breast Cancer*. 2011;18:3–9.
38. Singletary SE. Radiofrequency ablation of breast cancer. *Am Surg*. 2003;69:37–40.
39. Lamuraglia M, Lassau N, Garbay JR, Mathieu MC, Rouzier R, Jaziri S, et al. Doppler US with perfusion software and contrast medium injection in the early evaluation of radiofrequency in breast cancer recurrences: A prospective phase II study. *Eur J Radiol*. 2005;56:376–81.
40. Ahmed M, Goldberg SN. Combination radiofrequency thermal ablation and adjuvant IV liposomal doxorubicin increases tissue coagulation and intratumoural drug accumulation. *Int J Hypertermia*. 2004;20:781–802.
41. Habibi M, Kmiecik M, Graham L, Morales JK, Bear HD, Manjili MH. Radiofrequency thermal ablation of breast tumors combined with intralesional administration of IL-7 and IL-15 augments anti-tumor immune responses and inhibits tumor development and metastasis. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;114:423–31.
42. Fagnoni FF, Zerbini A, Pelosi G, Missale G. Combination of radiofrequency ablation and immunotherapy. *Front Biosci*. 2008;13:369–81.
43. Todorova VK, Klimberg VS, Hennings L, Kieber-Emmons T, Pashov A. Immunomodulatory effects of radiofrequency ablation in a breast cancer model. *Immunol Invest*. 2010;39:74–92.
44. Wu F, Wang ZB, Cao YD, Zhu XQ, Zhu H, Chen WZ, et al. Wide local ablation of localized breast cancer using high intensity focused ultrasound. *J Surg Oncol*. 2007;96:130–6.
45. Gianfelice D, Khiat A, Amara M, Belblidia A, Boulanger Y. MR imaging-guided focused US ablation of breast cancer: Histopathologic assessment of effectiveness-Initial experience. *Radiology*. 2003;227:849–55.
46. Wu F, Wang ZB, Cao YD, Chen WZ, Bai J, Zou JZ, et al. A randomised clinical trial of high-intensity focused ultrasound ablation for the treatment of patients with localised breast cancer. *Br J Cancer*. 2003;89:2227–33.
47. Zippel DB, Papa MZ. The use of MR imaging guided focused ultrasound in breast cancer patients; a preliminary phase one study and review. *Breast Cancer*. 2005;12:32–8.

48. Furusawa H, Namba K, Nakahara H, Tanaka C, Yasuda Y, Hirabara E, et al. The evolving non-surgical ablation of breast cancer: MR guided focused ultrasound (MRgFUS). *Breast Cancer*. 2007;14:55–8.
49. Furusawa H, Namba K, Thomsen S, Akiyama F, Bendet A, Tanaka C, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery of breast cancer: Reliability and effectiveness. *J Am Coll Surg*. 2006;203:54–63.
50. Mumtaz H, Hall-Craggs MA, Wotherspoon A, Paley M, Buonaccorsi G, Amin Z, et al. Laser therapy for breast cancer: MR imaging and histopathologic correlation. *Radiology*. 1996;200:651–8.
51. Harries SA, Amin Z, Smith ME, Lees WR, Cooke J, Cook MG, et al. Interstitial laser photocoagulation as a treatment for breast cancer. *Br J Surg*. 1994;81:1617–9.
52. Akimov AB, Seregin VE, Rusanov KV, Tyurina EG, Glushko TA, Nevzorov VP, et al. Nd:YAG interstitial laser thermotherapy in the treatment of breast cancer. *Lasers Surg Med*. 1998;22:257–67.
53. Bloom KJ, Dowlat K, Assad L. Pathologic changes after interstitial laser therapy of infiltrating breast carcinoma. *Am J Surg*. 2001;182:384–8.
54. Haraldsdóttir KH, Ivarsson K, Götberg S, Ingvar C, Stenram U, Tranberg KG. Interstitial laser thermotherapy (ILT) of breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:739–45.
55. Van Esser S, Stapper G, van Diest PJ, van den Bosch MA, Klaessens JH, Mali WP, et al. Ultrasound-guided laser-induced thermal therapy for small palpable invasive breast carcinomas: A feasibility study. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:2259–63.
56. Dowlatshahi K, Fan M, Gould VE, Bloom KJ, Ali A. Stereotactically guided laser therapy of occult breast tumors: Work-in-progress report. *Arch Surg*. 2000;135:1345–52.
57. Seki T, Tamai T, Nakagawa T, Imamura M, Nishimura A, Yamashiki N, et al. Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2000;89:1245–51.
58. Shibata T, Limuro Y, Yamamoto Y, Maetani Y, Ametani F, Itoh K, et al. Small hepatocellular carcinoma: Comparison of radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology*. 2002;223:331–7.
59. Lu MD, Chen JW, Xie XY, Liu L, Huang XQ, Liang LJ, et al. Hepatocellular carcinoma: US-guided percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology*. 2001;221:167–72.
60. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: Principles and applications. *Radiographics*. 2005;25:69–83.
61. Wright AS, Sampson LA, Warner TF, Mahvi DM, Lee FT Jr. Radiofrequency versus microwave ablation in a hepatic porcine model. *Radiology*. 2005;236:132–9.
62. Gardner RA, Vargas HI, Block JB, Vogel CL, Fenn AJ, Kuehl GV, et al. Focused microwave phased array thermotherapy for primary breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:326–32.
63. Vargas HI, Dooley WC, Gardner RA, Gonzalez KD, Venegas R, Heywang-Kobrunner SH, et al. Focused microwave phased array thermotherapy for ablation of early-stage breast cancer: Results of thermal dose escalation. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:139–46.
64. Zhou W, Zha X, Liu X, Ding Q, Chen L, Ni Y, et al. US-guided percutaneous microwave coagulation of small breast cancers: A clinical study. *Radiology*. 2012;263:364–73.
65. Rubinsky B, Lee CY, Bastacky J, Onik GM. The process of freezing and the mechanism of damage during hepatic cryosurgery. *Cryobiology*. 1990;27:85–97.
66. Kaufman CS, Bachman B, Littrup PJ, White M, Carolin KA, Freman-Gibb L, et al. Office-based ultrasound-guided cryoablation of breast fibroadenomas. *Am J Surg*. 2002;184:394–400.
67. Kaufman CS, Littrup PJ, Freman-Gibb LA, Francescatti D, Stocks LH, Smith JS, et al. Office-based cryoablation of breast fibroadenomas: 12-month followup. *J Am Coll Surg*. 2004;198:914–23.
68. Kaufman CS, Littrup PJ, Freeman-Gibb LA, Smith JS, Francescatti D, Simmons R, et al. Office-based cryoablation of breast fibroadenomas with long-term follow-up. *Breast J*. 2005;11:344–50.
69. Caleffi M, Filho DD, Borghetti K, Graudenz M, Littrup PJ, Freeman-Gibb LA, et al. Cryoablation of benign breast tumors: Evolution of technique and technology. *Breast*. 2004;13:397–407.
70. Littrup PJ, Freeman-Gibb L, Andea A, White M, Amerikia KC, Bouwman D, et al. Cryotherapy for breast fibroadenomas. *Radiology*. 2005;234:63–72.
71. Manenti G, Perretta T, Gaspari E, Pistolesse CA, Scarano L, Cossu E, et al. Percutaneous local ablation of unifocal subclinical breast cancer: Clinical experience and preliminary results of cryotherapy. *Eur Radiol*. 2011;21:2344–53.
72. Nurko J, Mabry CD, Whitworth P, Jarowenko D, Oetting L, Potruch T, et al. Interim results from the FibroAdenoma Cryoablation Treatment Registry. *Am J Surg*. 2005;190:647–51.
73. Roubidoux MA, Sabel MS, Bailey JE, Kleer CG, Klein KA, Helvie MA. Small (<2.0-cm) breast cancers: Mammographic and US findings at US-guided cryoablation-Initial experience. *Radiology*. 2004;233:857–67.
74. Sabel MS, Kaufman CS, Whitworth P, Chang H, Stocks LH, Simmons R, et al. Cryoablation of early-stage breast cancer: Work-in-progress report of a multi-institutional trial. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:542–9.
75. Tafra L, Fine R, Whitworth P, Berry M, Woods J, Ekbohm G, et al. Prospective randomized study comparing cryo-assisted and needle-wire localization of ultrasound-visible breast tumors. *Am J Surg*. 2006;192:462–70.
76. Tafra L, Smith SJ, Woodward JE, Fernandez KL, Sawyer KT, Grenko RT. Pilot trial of cryoprobe-assisted breast-conserving surgery for small ultrasound-visible cancers. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:1018–24.
77. Sabel MS, Arora A, Su G, Chang AE. Adoptive immunotherapy of breast cancer with lymph node cells primed by cryoablation of the primary tumor. *Cryobiology*. 2006;53:360–6.
78. Sabel MS, Nehs MA, Su G, Lowler KP, Ferrara JL, Chang AE. Immunologic response to cryoablation of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;90:97–104.
79. Fornage BD, Hwang RF. Current status of imaging-guided percutaneous ablation of breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203:442–8.
80. Roubidoux MA, Yang W, Stafford RJ. Image-guided ablation in breast cancer treatment. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2014;17:49–54.
81. Grotenhuis BA, Vrijland WW, Klem TM. Radiofrequency ablation for early-stage breast cancer: Treatment outcomes and practical considerations. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39:1317–24.