

# Ablación por radiofrecuencia de tumores de mama

Radiofrequency ablation  
of breast tumours

*Full text*

Llanos Méndez, Aurora

Ablación por radiofrecuencia de tumores de mama. Radiofrequency ablation of breast tumours./ Aurora Llanos Méndez; Román Villegas Portero; [Traducido por: Leda Ojeda Florido].- Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007.

53 p.; 24 cm.

1. Ablación por Catéter 2. Neoplasias de la Mama  
I. Llanos Méndez, Aurora II. Villegas Portero, Román III. Ojeda Florido, Leda IV. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias V. España. Ministerio de Sanidad y Consumo

**Autores:** Aurora Llanos Méndez y Román Villegas Portero

**Traducido por:** Leda Ojeda Florido

**Dirección técnica:** Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía.

**Edita:**

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Avda. de la Innovación s/n

Edificio Renta Sevilla 2ª Planta

41020 Sevilla

España – Spain

©de la presente edición: Ministerio de Sanidad y Consumo

©de los contenidos: Consejería de Salud – JUNTA DE ANDALUCÍA

ISBN: 978-84-935951-0-4

ISBN: 978-84-935877-4-1

NIPO: 477-08-026-X

Depósito Legal: SE-2543/08

Imprime: Technographic

Maqueta: dOS creativos

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

<http://publicaciones.administracion.es>

# Ablación por radiofrecuencia de tumores de mama

Radiofrequency ablation  
of breast tumours

*Full text*



## Conflicto de Interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

# Índice

7	Puntos clave
9	Descripción de la tecnología
13	Características clínicas
15	Objetivos
17	Metodología
19	Eficacia, efectividad y seguridad
25	Aspectos económicos
27	Referencias
29	Anexo
31	Radiofrequency ablation of breast tumours

## Puntos clave

- La investigación de la eficacia de la ablación por radiofrecuencia (ARF) en el tratamiento de tumores localizados de mama se encuentra en fases iniciales, en las que el objetivo fundamental es determinar la seguridad de la terapia y obtener resultados preliminares sobre su eficacia.
- Por tanto, sólo se han localizado ensayos clínicos en fase I y II.
- En general, los estudios utilizaron medidas de resultado intermedias, recogiendo pérdida completa de viabilidad celular de la zona de ablación en la mayoría de las pacientes.
- Sólo un estudio muestra datos de supervivencia, aunque no se compara con grupo control.
- No se produjeron efectos adversos serios.
- Determinadas circunstancias, como la capacidad limitada del ultrasonido para estimar la extensión tumoral o para detectar la existencia de focos a distancia, así como las diferencias en la composición y tamaño del tejido de la mama, pueden afectar la eficacia de este tratamiento.
- Son necesarios más estudios para determinar si el uso de la ARF como tratamiento local único para cáncer de mama primario llevará consigo recurrencias locales y cifras de supervivencia equivalentes a aquellos sometidos a terapias conservadoras, actualmente, el tratamiento estándar para la mayoría de los cánceres de mama pequeños.
- No se dispone de datos económicos que permitan valorar el posible impacto derivado de una futura incorporación al sistema sanitario.

# Descripción de la tecnología

## Nombre de la tecnología

Ablación por radiofrecuencia (ARF).

## Descripción de la tecnología

La ablación por radiofrecuencia es un tratamiento mínimamente invasivo mediante el cual se destruyen tumores in situ utilizando la coagulación térmica y la desnaturalización proteica. La corriente eléctrica alterna de alta frecuencia (460 kHz) pasa a través de una sonda que contiene electrodos desplegables que se introducen directamente en el tumor liberando energía en su interior, lo que provoca un movimiento iónico dentro de la célula que desencadena el calentamiento por fricción<sup>1-7</sup>.

Hay varios mecanismos que pueden provocar daño celular mediante radiofrecuencia; el predominante es, probablemente, el daño térmico. Este método consigue aumentar la temperatura de las células por encima de 45-50°C, provocando una desnaturalización proteica con coagulación que es la causa final de la muerte celular y de la necrosis tisular<sup>1-7</sup>.

El tamaño de la zona de ablación producida depende del tamaño de la sonda, de la temperatura tisular y de la duración de la energía aplicada<sup>a</sup>. La zona de ablación creada es relativamente uniforme (de entre 3 y 6 cm de diámetro) y circunscrita con una clara y fina transición que separa la zona de necrosis térmica del tejido sano viable<sup>3</sup> que se extiende a pocos milímetros alrededor de la zona tratada<sup>5</sup>.

### Partes del dispositivo

El dispositivo consta de<sup>b</sup>:

- Aguja electrodo: es un electrodo primario, esto es, una cánula de acero inoxidable del calibre 15-16, con un extremo distal (punta) curvado no

<sup>a</sup> <http://www.ritamedical.com/products/>

<sup>b</sup> <http://www.radiologyinfo.org/sp/info.cfm?pg=rfa>

aislado que actúa como un electrodo. Para aumentar la capacidad de generar calor del dispositivo de RF, la aguja electrodo puede contar con varios electrodos curvos retráctiles distales que se mantienen dentro de la aguja hasta que la punta se coloca dentro del tumor, momento en el que se despliegan tomando aspecto de paraguas o árbol<sup>2,3,5,6</sup>.

- Generador de radiofrecuencia conectado a la aguja del electrodo por cables aislados produciendo una corriente alterna en el rango de las ondas de radiofrecuencia.
- Placas de puesta a tierra colocadas en la espalda o el muslo del paciente<sup>2,5</sup>.

Los dispositivos utilizados fueron los comercializados por RITA Medical Systems, Mountain View, California<sup>2,3</sup>; RadioTherapeutics Corp, Mountain View, California<sup>4,5,6</sup> y Yamamoto Vinita, Co., Osaka, Japan (Thermotron RF-8)<sup>1</sup>.

### **Procedimiento**

La ARF es un proceso rápido en el que se colocan las agujas electrodo a través de la piel mediante laparoscopia o mediante cirugía abierta. La mayoría de los radiólogos prefieren el método percutáneo por ser menos invasivo, producir menos complicaciones y por no requerir anestesia, sólo sedación por vía intravenosa<sup>1,3</sup>. La temperatura diana (90-95°C) se alcanza en 5-7 minutos, manteniéndose durante un tiempo de exposición necesario de 10-15 minutos<sup>1,7</sup>. En algunos casos, la ARF se aplica en dos periodos de tiempo inferiores a 30 minutos<sup>4,6</sup>. La energía se aplica inicialmente a baja potencia y aumenta progresivamente para prevenir el calentamiento rápido del tejido y la formación de tejido desecado inmediatamente adyacente a los extremos retráctiles de la aguja electrodo<sup>5</sup>. La ARF se puede repetir cuantas veces sea necesario si el tumor vuelve a aparecer<sup>1,7</sup>.

El seguimiento ecográfico se realiza al inicio del proceso, para guiar la aguja de radiofrecuencia en la posición correcta en el centro del tumor; durante el procedimiento, para su monitorización a tiempo real; y después de la intervención mediante la monitorización de la zona de necrosis, para evaluar el éxito del tratamiento<sup>1,3,5,7</sup>. Además, el procedimiento incorpora un sistema de monitorización continua de la temperatura tisular en el extremo de los electrodos, que permite la detección temprana de problemas en el proceso<sup>2</sup>, la prevención tanto del exceso de calor como de la aplicación de calor insuficiente y la confirmación de la temperatura tisular una vez finalizado el tratamiento<sup>2,3</sup>.



## Estado de desarrollo de la tecnología

Experimental (Ensayos clínicos fase I/II)

## Difusión

Su uso en el tratamiento del cáncer de mama está limitado a la realización de ensayos clínicos.

## Tecnologías alternativas

Mastectomía o tumorectomía más radioterapia. Criocirugía, ablación por láser, ultrasonidos de alta intensidad<sup>2,4,6,7</sup> y microondas<sup>2</sup>.



# Características clínicas

## Tipo de Tecnología

Tratamiento.

## Ámbito de aplicación de la Tecnología

Cirugía hospitalaria y ambulatoria.

## Indicaciones

Cáncer de mama con tumores localizados de menos de 3 cm de diámetro.

## Número de pacientes

Anualmente, en nuestro país se diagnostican unos 16.000 casos de cáncer de mama al año. La tasa de incidencia ajustada por edad en 1998 era de 67 por 100.000<sup>8</sup>.

Los programas de detección precoz han logrado modificar el patrón diagnóstico de los cánceres detectados, aumentando el porcentaje de casos detectados en estadios iniciales (tumores de pequeño tamaño y/o sin afectación ganglionar). Las tasas de detección inicial de cáncer de mama en los programas de cribado establecidos varían entre un 4 y un 6 por 1.000 exploradas en primera ronda de cribado, con tendencia posterior a reducirse al 3 ó 4 por 1.000 en rondas sucesivas<sup>9</sup>. El 70% de los tumores detectados tenían un tamaño inferior a 2 cm, y el 73% no tenían afectación ganglionar. El 65% de los casos detectados fueron tratados con tumorectomía o cuadrantectomía con linfadenectomía axilar y radioterapia<sup>10</sup>.

# Objetivos

Los objetivos generales de los informes de síntesis de tecnologías emergentes son:

- Detectar precozmente nuevas tecnologías —o cambios en las existentes— con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.
- Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- Elaborar recomendaciones dirigidas a los diferentes niveles de decisión del Sistema Sanitario.

En este caso, los objetivos específicos se centran en valorar la seguridad y la eficacia de la radiofrecuencia en el tratamiento de los tumores de mama.

# Metodología

La metodología se basó en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos en relación al contexto del Sistema Nacional de Salud.

La búsqueda se centró en la localización ensayos clínicos aleatorizados, y las bases de datos usadas fueron: MedLine, EMBASE y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library. También se buscó en la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la Food and Drug Administration (FDA), la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA), la Red Europea de Detección Precoz de Tecnologías (EuroScan) y el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrial.gov/>).

La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1.

Se realizó un análisis crítico de los estudios mediante una valoración de sesgos y una descripción de los problemas metodológicos referentes a la validez interna y externa.

# Eficacia, efectividad y seguridad

## Efectividad clínica

### Descripción y calidad de los estudios

Se recuperaron 6 ensayos clínicos, 4 en fase I<sup>1,2,4,6</sup> (estudios de viabilidad o seguridad) y 2 en fase I/II<sup>3,5</sup> (seguridad y eficacia).

Se recuperó un trabajo<sup>7</sup> donde se estudió la calidad de vida de las mujeres sometidas a ARF, en el cual se llevó a cabo un seguimiento a 12 de las 22 mujeres participantes en el estudio de Hayashi *et al.*<sup>3</sup> Para ello se realizaron entrevistas abiertas a las participantes en las que contaban su experiencia. Dos revisores extrajeron los temas de mayor prevalencia (presentes en la mayoría de las mujeres) relacionados con el beneficio de la ARF.

### **Población**

Los estudios se realizaron en mujeres con cáncer de mama invasivo claramente identificado mediante ecografía y con evidencia histológica de tumor de mama único (excepto en un estudio<sup>2</sup>, donde una paciente tuvo dos carcinomas en la misma mama) de tamaño  $\leq 3$  cm. El estadio tumoral fue I en dos estudios<sup>2,3</sup>, I o II en un estudio<sup>5</sup>, III (tumores mayores de 5 cm) en el estudio de Jeffrey *et al.*<sup>6</sup> y III o IV en el trabajo de Fujimoto *et al.*<sup>1</sup>

Hayashi *et al.*<sup>3</sup> eligieron a mujeres postmenopáusicas como población diana, donde un 77% de las mismas tuvieron carcinoma ductal in situ multifocal, hecho que podría suponer un problema potencial en la aplicación de la radiofrecuencia.

Dos estudios<sup>2,6</sup> incluyeron pacientes sometidas a quimioterapia y/o radioterapia preoperatoria neoadyuvante.

Dos estudios<sup>2,3</sup> excluyeron a las pacientes con tumor localizado a menos de 1 cm de la pared torácica, para evitar daños en la piel.

### **Protocolo de tratamiento**

En todos los estudios, el tratamiento con RF se siguió de cirugía de la mama, ya fuese tumorectomía o mastectomía. El periodo de tiempo entre ambos

procedimientos estuvo entre 0 y 3 semanas. En 3 estudios<sup>1,3,4</sup>, el procedimiento se realizó con anestesia local y sedación intravenosa, mientras que en el resto<sup>2,5,6</sup> se aplicó anestesia general, ya que la cirugía de mama se realizó inmediatamente después a la ARF.

### **Problemas metodológicos**

Los principales problemas metodológicos encontrados fueron:

- Insuficiente número de pacientes: que oscila entre 5 y 26 según los estudios. Este hecho, característico de los ensayos clínicos en fase I, impide alcanzar poder estadístico suficiente para detectar la eficacia clínica.
- Medidas de resultados indirectos: en todos de los estudios revisados se exponen resultados indirectos (viabilidad celular en la zona de ablación, estado de los márgenes). Sólo uno de los estudios muestra datos sobre supervivencia postintervención.
- No aleatorización: el único ensayo<sup>1</sup> en el que se estudia la supervivencia en los pacientes (resultados directos) no asegura la inexistencia de sesgos de selección, que sólo podrán ser descartados con la realización de estudios aleatorizados.

## Resultados Principales

### **Muerte tumoral**

La pérdida completa de la viabilidad de las células de la zona de ablación se midió con la tinción NADH-diaforasa<sup>a</sup>. Los resultados obtenidos fueron consistentes con la pérdida completa de viabilidad celular en la mayoría de los pacientes (entre el 77,8% y el 96% de los sujetos estudiados)<sup>1-3,5,6</sup>. En un paciente, se hallaron células viables en el trayecto de la aguja de RF<sup>5</sup>.

Burak *et al.*<sup>4</sup> demostraron éxito en la ablación en 8 de los 9 pacientes estudiados mediante la realización de RM, anterior y posterior a la ablación, en la que se evalúa la captación de contraste. El único caso con captación de lesión residual (2,6cm) pudo deberse a una incorrecta posición de la sonda y a la dificultad en la monitorización del proceso.

<sup>a</sup> Prueba más exacta y menos subjetiva que la tinción H&E para determinar la extensión de la muerte celular inmediata.

Fujimoto *et al.*<sup>1</sup> recogieron la reducción del tamaño tumoral medida como la diferencia de volumen tumoral antes y después del procedimiento ( $122,1 \pm 71,4 \text{ cm}^3$  vs  $82,2 \pm 6,4 \text{ cm}^3$ ;  $p < 0,001$ ).

### **Zona de ablación**

El tamaño medio de la zona de ablación estuvo entre  $3,4^{\text{burak}}$  y  $3,8^{\text{fornaje}}$  cm. La mediana de diámetro de ablación para Hayashi *et al.* fue 3,5 cm. Fujimoto *et al.* recogieron datos sobre el diámetro mínimo (3,5 cm) y máximo (5 cm).

### **Estado de los márgenes**

En algunos de los estudios no se observaron márgenes definitivos entre tejido ARF y mama normal en el examen visual<sup>1,5,6</sup>. Sin embargo, cuando se realizó una evaluación microscópica y/o histológica (tinción NADH-diaforasa o H&E) se demostró delimitación clara entre tejido viable y no viable en la zona de alrededor de la ARF. La extensión mínima del borde del tejido tratado alrededor del tumor estuvo entre 0,2 y 2 cm<sup>2,6</sup>.

En una de las mujeres estudiadas por Fornage *et al.*<sup>2</sup> y tratada con quimioterapia preintervención, se encontró un área de carcinoma ductal invasivo viable de 4 cm de diámetro alrededor de la zona de ablación que no fue visible por ECO ni por mamografía. Por ello, la quimioterapia previa a la ablación podría constituir una contraindicación a la aplicación de este tratamiento.

### **Supervivencia**

Sólo un estudio muestra estos resultados<sup>1</sup>. La media de seguimiento de los 6 pacientes sin metástasis preoperatoria fue de  $51,3 \pm 7,3$  meses, periodo de tiempo en el que todos continuaron con vida. Sin embargo, un paciente recurrió a los 22 meses y otro a los 48. Los 3 pacientes con metástasis previa a la ablación murieron a los  $21,2 \pm 2,7$  meses después de la cirugía.

### **Calidad de vida**

En el estudio de Hayashi *et al.*<sup>3</sup>, el 95% de las mujeres percibieron estar bien informadas sobre el procedimiento, estarían dispuestas a someterse de nuevo al proceso y a ARF sin cirugía posterior si tuvieran conocimiento de que la RF eliminó completamente el tumor.

En el estudio de Roberts *et al.*<sup>7</sup>, donde se entrevistaron a 12 de las 22 mujeres que participaron en el estudio de Hayashi *et al.*<sup>3</sup>, se identificaron 2



temas principales presentes en la mayoría de las mujeres en relación a los beneficios específicos de la ARF: uno de ellos se refiere a la atribución de poder, ya que la elección sobre el tratamiento supuso para ellas una forma de recuperar el control de sus vidas y de su salud, además de permitir la participación en un proceso que podría eliminar el tumor, contribuir a la investigación sobre el cáncer y mejorar la vida de los futuros pacientes de cáncer; el otro tema recurrente fue el apoyo recibido por parte del equipo médico, la familia y el entorno social.

Como resultado de lo anterior, los autores concluyen que la calidad de vida de los participantes mejoró (sin datos) en cuanto a la reducción de los niveles de ansiedad, a la mayor esperanza de futuro y un mayor control de su salud y su vida.

## Riesgos y seguridad

No se han observado complicaciones importantes<sup>1-6</sup>, excepto algunos casos de equimosis en mama<sup>4</sup>, dolor moderado y disconfort durante el tiempo que duró la ARF<sup>1,4</sup>, quemadura en el lugar de la punción<sup>3,5</sup> y piel caliente<sup>3</sup>.

En todos los pacientes estudiados por Hayashi *et al.*<sup>3</sup> se observó masa palpable de entre 2 y 4 cm de diámetro en la zona de realización del procedimiento en la primera y segunda semana. La adecuada documentación del proceso de reabsorción del tejido sometido a ablación es uno de los temas que necesitan mayor investigación<sup>6</sup>.

### **Limitaciones de la técnica**

El procedimiento no se realizó con éxito en un paciente de los 10 participantes en el estudio de Burak *et al.*<sup>4</sup> y en 2 de los 22 del estudio de Hayashi *et al.*<sup>3</sup>

Los principales problemas que presenta esta técnica son:

Limitaciones que presenta el ultrasonido en cuanto a:

- Determinación de la extensión tumoral: si la extensión microscópica es de mayor tamaño que la determinada mediante ecografía y marcadamente asimétrica, es probable la existencia de tumor residual después de la ablación y, por lo tanto, alto riesgo de recurrencia<sup>2</sup>.
- Detección previa a la realización del tratamiento de focos tumorales a distancia: en estos casos, la ARF como actuación única sería insuficiente y llevaría a una alta incidencia de fallo del tratamiento, estimada por

Hayashi *et al.*<sup>3</sup> en un 23%, cifra similar a la recurrencia en los pacientes tratados con tumorectomía sin radioterapia (24-39%).

- Determinación de la medida exacta de la zona histopatológica de necrosis completa: debido a su incapacidad para evaluar los márgenes de la zona de ablación, actualmente sólo se puede evaluar mediante la resección quirúrgica del tumor<sup>2,6</sup>.

En este sentido, algunos autores proponen la monitorización mediante RM como método alternativo a la ECO<sup>5,6</sup>.

La eficacia de este tratamiento se puede ver afectada por las diferencias en la composición y tamaño del tejido de la mama, la vascularización, el pH, las condiciones inflamatorias, la coexistencia con enfermedades benignas de la mama o la localización del tumor cerca de la pared torácica o de la axila<sup>5,6</sup>.

## Estudios en marcha

El Centro Anderson para el Cáncer de la Universidad de Texas (EE.UU.) está desarrollando un estudio en fase II para determinar la eficacia de esta técnica desde el punto de vista oncológico y cosmético en el tratamiento local de tumores de mama de tamaño inferior a 1,5 cm. El periodo de seguimiento es de 5 años.

Estudio titulado “Neoadjuvant treatment of breast cancer using radiofrequency ablation” y realizado en Scotland, consistente en el seguimiento durante 5 años de una cohorte para evaluar la seguridad y eficacia de la ARF en el tratamiento del cáncer de mama.

# Aspectos económicos

## Estudios de Evaluación económica

No se localizaron estudios de evaluación económica.

# Referencias

1. Fujimoto S, Kobayashi K, Takahashi M, Nemoto K, Yamamoto I, Mutou T et al. Clinical pilot studies on pre-operative hyperthermic tumour ablation for advanced breast carcinoma using an 8 MHz radiofrequency heating device. *Int J Hyperthermia* 2003; 19(1):13-22.
2. Fornage BD, Sneige N, Ross MI, Mirza AN, Kuerer HM, Edeiken BS et al. Small (< or = 2-cm) breast cancer treated with US-guided radiofrequency ablation: feasibility study. *Radiology* 2004; 231(1):215-224.
3. 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(5):429-435.
4. Burak W-EJ, 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(7):1369-1376.
5. 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(8):2036-2044.
6. 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(10):1064-1068.
7. Roberts J, Morden L, MacMath S, Massie K, Olivotto IA, Parker C, et al. The quality of life of elderly women who underwent radiofrequency ablation to treat breast cancer. *Qualitative Health Research* 2006; 16(6): 762-772.
8. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005. [Consultado en 07/07/2006]. Disponible en URL: <http://193.146.50.130/htdocs/cancer/cancer-msc.pdf>
9. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo «Diagnóstico de Lesiones Mamarias detectadas en Cribado Poblacional de Cáncer de Mama mediante Mamografía. ABBI: Nuevo Instrumento de Biopsia Histológica por punción» Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Diciembre de 1999.

10. Ministerio de Sanidad y Consumo - Instituto de Salud "Carlos III"  
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Cribado Poblacional de Cáncer de Mama mediante Mamografía. Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos II, Diciembre de 1995.

# Anexo

## Anexo 1. Estrategia de búsqueda

### MEDLINE

- #1. explode "Breast-Neoplasms"/ surgery, therapy, ultrasonography
- #2. (breast near (cancer or carcinoma or tumor? or neoplasm?))  
in ti, ab
- #3. #1 or #2
- #4. "Catheter-Ablation"/ all subheadings
- #5. (radiofrequency near ablation) in ti,ab
- #6. #4 or #5
- #7. #3 and #6
- #8. #7 and (PT = "CLINICAL-TRIAL")
- #9. #7 and (TG = "HUMANS")

### EMBASE

- #1. "breast-cancer"/ clinical-trial, disease-management, surgery,  
therapy
- #2. "breast-carcinoma"/ clinical-trial, disease-management, surgery,  
therapy
- #3. "breast-tumor"/ clinical-trial , disease-management , surgery ,  
therapy
- #4. #1 or #2 or #3
- #5. (breast near (cancer or carcinoma or tumor? or neoplasm?))  
in ti,ab
- #6. #4 or #5
- #7. "radiofrequency-ablation"/ all subheadings
- #8. (radiofrequency near ablation) in ti, ab
- #9. #7 or #8
- #10. #6 and #9

## CINHAL

- #1. "Breast-Neoplasms"/ surgery, trends, therapy/ without-subheadings, in-adolescence, in-adulthood, in-infancy-and-childhood, in-old-age, in-pregnancy, in-utero
- #2. (breast near (cancer or carcinoma or neoplasm? or tumor?))  
in ti,ab
- #3. #1 or #2
- #4. "Catheter-Ablation"/without-subheadings, adverse-effects, classification, contraindications, economics, education, ethical-issues, equipment-and-supplies, evaluation, history, immunology, legislation-and-jurisprudence, mortality, methods, nursing, organizations, psychosocial-factors, standards, trends, utilization/  
without-subheadings, in-adolescence, in-adulthood, in-infancy-and-childhood, in-old-age, in-pregnancy, in-utero
- #5. (radiofrequency near ablation) in ti,ab
- #6. #4 or #5
- #7. #3 and #6

# Radiofrequency ablation of breast tumours



# Table of contents

35	Key points
37	Description of the technology
41	Clinical features
43	Aims
45	Methodology
47	Efficacy, effectiveness and safety
53	Economic issues

# Key points

- Research into the efficacy of radiofrequency ablation (RFA) for the treatment of localised breast tumours is in its initial stages, in which the main aim is to determine the safety of the technique and obtain preliminary data on its efficacy.
- For this reason, only phase I and II clinical trials have been sourced.
- In general, the studies used mid-point results, observing complete loss of cell viability in the ablation area in most patients.
- Only one study had produced survival data, though not contrasted with the control group.
- No serious adverse effects were recorded.
- Certain circumstances, such as the limited effectiveness of ultrasound in assessing tumour size, or in detecting the presence of distal foci, as well as variations in the density and size of the breast tissue, may affect the efficacy of this technique.
- More research is needed to determine if the use of RFA as a sole local treatment for primary breast cancer would result in local recurrence and survival rates comparable to cases that have undergone conservative therapies, which are currently standard practice in most cases of small breast tumours.
- No economic data are available to assess the potential impact on the healthcare system of introducing the technique.

# Description of the technology

## Name of the technology

Radiofrequency ablation (RFA).

## Description of the technology

Radiofrequency ablation is a minimally invasive therapy that involves the in situ destruction of tumours, using thermal coagulation and protein denaturation. An alternating current (AC), high-frequency (460 kHz) electric current is passed through a probe containing deployable electrodes, which are inserted directly into the tumour. The release of energy causes ions to move within the cells, which produces heat through friction.<sup>1-7</sup>

Although there are various mechanisms involved in the damage of tissue using radiofrequency, the main one is, probably, thermal damage. This technique raises the temperature of the cells above 45-50°C, causing the protein denaturation and coagulation that is the final cause of cell death and tissue necrosis.<sup>1-7</sup>

The size of the resulting ablated area depends on the size of the probe, tissue temperature and duration of energy release<sup>a</sup>. The resulting ablation area is relatively uniform (around 3-6cm in diameter) and circumscribed by a clear and fine transition area between the thermally necrotised tissue and the healthy viable tissue, a few millimetres beyond the treated area.<sup>3,5</sup>

### **The components of the device**

The device consists of<sup>b</sup>:

- Needle electrode: This is a primary electrode, i.e. a stainless steel cannula, calibre 15-16, with a curved tip that is not insulated and acts as an electrode. In order to increase the heat-generating capacity of the

<sup>a</sup> <http://www.ritamedical.com/products/>

<sup>b</sup> <http://www.radiologyinfo.org/sp/info.cfm?pg=rfa>

RF device, the needle electrode may consist of a series of curved, deployable electrodes, which are located within the needle until its point is inserted within the tumour, at which moment they are deployed, in the form of an umbrella or Christmas tree.<sup>2,3,5,6</sup>

- The RF generator, connected to the needle electrode by insulated wires, produces an alternating current in radiofrequency wavelengths.
- Grounding pads, placed against the patient's back or thigh.<sup>2,5</sup>

The devices used were those marketed by RITA Medical Systems, of Mountain View, California<sup>2,3</sup>; RadioTherapeutics Corp, of Mountain View, California<sup>4,5,6</sup> and Yamamoto Vinita, Co, of Osaka, Japan (Thermotron RF-8).<sup>1</sup>

### **Procedure**

RFA is a rapid procedure that first involves placing the electrode needles through the skin, either laparoscopically or by means of open surgery. Most radiologists prefer the percutaneous method for being less invasive, having fewer complications and not requiring anaesthesia but only sedation, administered intravenously.<sup>1,3</sup> The target temperature (90-95°C) is achieved within 5-7 minutes and maintained for the required exposure time of 10-15 minutes.<sup>1,7</sup> In some cases, RFA is administered over two sessions of less than 30 minutes.<sup>4,6</sup> The energy is applied initially at low power and progressively increased in order to avoid heating the tissue excessively rapidly, which would result in the formation of desiccated tissue immediately surrounding the retractable ends of the electrode needle.<sup>5</sup> RFA may be repeated as often as necessary if the tumour reappears.<sup>1,7</sup>

Ultrasound-guided monitoring is performed at the beginning of the procedure to guide the RF needle to the correct position at the centre of the tumour; during the procedure, to monitor the operation in real time, and after the intervention, to assess the necrotised area and evaluate the success of the procedure.<sup>1,3,5,7</sup> In addition, the technique involves constantly monitoring the temperature of the tissue at the end of the electrodes, to rapidly detect problems in the procedure<sup>2</sup>; prevent overheating or underheating of the tissue; and provide confirmation of tissue temperature at the end of the procedure.<sup>2,3</sup>

## **Development status of the technology**

Experimental (Phase I/II clinical trials)

## Distribution

Its use in the treatment of breast cancer is subject to clinical trials.

## Alternative technologies

Mastectomy or lumpectomy, plus radiotherapy. Cryosurgery, laser ablation, high-intensity ultrasound ablation and microwave ablation.<sup>2,4,6,7</sup>

# Clinical features

## Type of technology

Therapeutic.

## Scope for application of the technology

Hospital-based and out-patient surgery.

## Indications

Breast cancer with localised tumours of under 3cm in diameter.

## Number of patients

Around 16,000 cases of breast cancer are diagnosed annually in this country. The age-adjusted incidence rate in 1998 was 67 per 100,000.<sup>8</sup>

Early detection programmes have succeeded in changing the diagnostic profile of the cancers that are detected, increasing the percentage of those detected at an early stage (small tumours and/or no node metastasis). Detection rates from current screening programmes vary between 4 and 6 per 1,000 during the first screening round, falling to 3 or 4 per 1,000 in successive rounds.<sup>9</sup> 70% of the tumours detected have been smaller than 2cm, and 73% of cases did not present node metastasis. 65% of cases underwent a lumpectomy or quadrantectomy, with axillary lymphadenoidectomy and radiotherapy.<sup>10</sup>



# Aims

The overall objectives of the technical reports on emerging technologies are:

- Pinpoint new technologies –or changes in existing technologies– that may have a potential impact on the Healthcare System as early as possible.
- Draft a summary of information available on newly detected technologies.
- Draw up recommendations for different decision-making levels within the Healthcare System.

In these cases, the specific aims focus on evaluating the efficacy and safety of Radiofrequency ablation in breast tumour treatments.





# Methodology

The method used entails a structured search in pre-determined data bases, a critical review of the literature retrieved, summary of the outcomes, and evaluation of results within the context of the National Health System.

The search focused on finding appropriate randomised clinical trials from the following data bases: Medline, EMBASE and the Cochrane Library Clinical Trials Register. A search was also run on the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA), Food and Drug Administration (FDA), The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), The European Network for New and Changing Technologies (EuroScan) and ClinicalTrials.gov (<http://clinical-trial.gov/>).

The search strategy used is shown in Appendix 1.

A critical analysis of the studies was performed by valuing biases and a description of methodological problems related to internal and external validity.



# Efficacy, effectiveness and safety

## Clinical effectiveness

### Description and quality of the studies

6 clinical trials, 4 in phase I<sup>1,2,4,6</sup> (studies of viability or safety) and 2 in phase I/II (safety and efficacy) were retrieved.<sup>3,5</sup>

One study assessed the quality of life of women who had undergone RFA, in which 12 of the 22 participants in the Hayashi et al study were followed.<sup>7,3</sup> The women involved recounted their experiences through open interviews. Two reviewers extracted the most common issues (as conveyed by most of the women) related to the benefits of RFA.

#### **Population**

The studies were performed on women with invasive breast cancer clearly identified by ultrasound and with histological evidence of a single tumour (except in one study, where one woman had two carcinomas in the same breast) measuring  $\leq 3$  cm.<sup>2</sup> Tumour staging was I in two of the studies<sup>2,3</sup>, I or II in another study<sup>5</sup>, III (tumours measuring in excess of 5 cm) in a study by Jeffrey *et al.*<sup>6</sup> and III or IV in the work of Fujimoto *et al.*<sup>1</sup>

Hayashi et al selected post-menopausal women as the target population, of whom 77% presented with a multifocal ductal carcinoma in situ (DCIS), which can pose a potential problem in relation to the delivery of radiofrequency.<sup>3</sup>

Two studies included patients undergoing chemotherapy and/or neoadjuvant pre-operative radiotherapy.<sup>2,6</sup>

Two studies excluded patients with a tumour located less than 1 cm from the thoracic wall, in order to avoid damage to the skin.<sup>2,3</sup>

#### **Treatment protocol**

In all studies, RFA was followed by breast surgery, either a lumpectomy or mastectomy. The interval between each of these procedures was between 0

and 3 weeks. In 3 studies, the procedure was performed under local anaesthetic and intravenous sedation, while the remainder were given general anaesthetic, and the surgery was performed immediately after the RFA.<sup>1,3,4,2,5,6</sup>

### **Methodological flaws**

The main methodological flaws reported were:

- Insufficient patient numbers: varying between 5 and 26, according to the research. This fact, which is characteristic of phase I clinical trials, falls short of the statistical validity necessary to ascertain clinical effectiveness.
- Levels of indirect results: All the studies reviewed presented indirect results (such as cell viability in the ablation area, the state of the margins). Only one of the studies covered data on post-intervention survival.
- Non-randomisation: the only trial that assessed patient survival (direct results) provides no guarantee that selection biases are not present, which can only be ruled out by randomisation.<sup>1</sup>

## Main Outcomes

### **Tumour death**

The complete elimination of cell viability in the ablated area was evaluated using NADH-diaphorase staining.<sup>a</sup> The results were consistent with a total loss of cell viability in most patients (between 77.8% and 96% of the subjects).<sup>1-3,5,6</sup> In one patient, cell viability was detected along the path of the RF needle.<sup>5</sup>

Burak et al demonstrated ablation success in 8 of the 9 patients assessed using magnetic resonance imaging, pre- and post-ablation, to evaluate contrast uptake.<sup>4</sup> The only case of uptake in a residual lesion (2.6cm) may have been caused by incorrect positioning of the probe and by difficulties in monitoring the process.

<sup>a</sup> A more precise and less subjective test than hematoxylin and eosin (H&E) staining for assessing the spread of immediate cell death.

Fujimoto et al recorded the measured reduction in tumour size as the difference between tumour volume before and after the procedure ( $122.1 \pm 71.4 \text{ cm}^3$  vs  $82.2 \pm 6.4 \text{ cm}^3$ ;  $p < 0.001$ ).<sup>1</sup>

### **Ablation area**

The mean size for the ablation area was between 3.4<sup>burak</sup> and 3.8<sup>formaje</sup> cm. The median for the ablation diameter by Hayashi et al. was 3.5 cm. Fujimoto et al. retrieved data on the minimum diameter (3.5 cm) and the maximum one (5 cm).

### **Status of the margins**

Some studies displayed no clear distinction between RF-ablated tissue and normal breast tissue during visual examination.<sup>1,5,6</sup> However, microscopic and/or histological (NADH-diaphorase or H&E staining) examination demonstrated a clear contrast between viable and non-viable tissue around the RF-ablated area. The minimum extent of treated tissue around the tumour measured between 0.2 and 2cm.<sup>2,6</sup>

In one of the women studied by Fornage et al treated with pre-interventional chemotherapy, an area of invasive ductal carcinoma measuring 4cm in diameter around the ablation area was found that was not visible using ultrasound or mammography.<sup>2</sup> For this reason, chemotherapy prior to ablation may be a contra-indication for this treatment.

### **Survival**

Only one study provides these findings.<sup>1</sup> The average follow-up of the 6 patients without pre-operative metastasis was  $51.3 \pm 7.3$  months, during which period all patients were still alive. However, one patient had a recurrence at 22 months and another at 48. The 3 patients with metastasis prior to ablation, died  $21.2 \pm 2.7$  months after the intervention.

### **Quality of life**

In the study of Hayashi et al., 95% of the women said that they were well-informed about the procedure, were willing to undergo the procedure again and would be prepared to undergo RFA without follow-up surgery if they knew that RF completely eliminated the tumour.<sup>3</sup>

In the study by Roberts et al, in which 12 of the 22 women of the Hayashi et al. study were interviewed, two main themes were identified as

being on the mind of most of the women, with regard to the specific benefits of RFA.<sup>7,3</sup> On the one hand, its capacity for empowerment, due to the fact that the decision on the treatment was seen by the patients as a means of regaining control of their lives and their health, while also participating in efforts to eliminate the tumour, contribute to cancer research and generally improve the quality of life for future cancer patients; and, secondly, the support provided by their medical team, their families and the social environment.

The result of this, the authors conclude, is that the quality of life among the study participants improved (no data was available) in relation to lower anxiety levels, greater hope for the future and greater control of their health and their life.

## Risks and safety

No noteworthy complications<sup>1-6</sup>, except some cases of breast ecchymosis<sup>4</sup>, moderate pain and discomfort during RFA<sup>1,4</sup>, a burn at the point of incision<sup>3,5</sup> and skin heating.<sup>3</sup>

In all the patients studied by Hayashi et al, a palpable mass (between 2 and 4cm in diameter) was observed in the area closest to the procedure area, within the first and second weeks.<sup>3</sup> Appropriate documentation of the re-absorption process of ablated tissue is one of the topics where further research is required.<sup>6</sup>

### Limitations of the technique

The procedure was unsuccessful in one in 10 participants of the Burak et al study, and in 2 of the 22 in the Hayashi et al paper.<sup>4,3</sup>

The main problems involved in this technique are:

Limitations posed by ultrasound in relation to:

- Determining tumour size: if the size measured microscopically is greater than that measured by ultrasound and markedly asymmetric following ablation, then the existence of a residual tumour is likely, with a resulting high risk of recurrence.<sup>2</sup>
- Detection prior to the treatment of distal foci: in these cases, RFA alone would be insufficient and result in a high incidence of therapy failure, estimated by Hayashi et al at 23%, which is similar to the

recurrence rate in patients who have undergone lumpectomy without radiotherapy (24-39%).<sup>3</sup>

- Defining exactly the histopathological area of complete necrosis: currently, this can only be determined by surgical resection of the tumour, given the inability of ultrasound to define the ablation area.<sup>2,6</sup>

In light of this, some researchers suggest using magnetic resonance imaging as an alternative to ultrasound.<sup>5,6</sup>

The efficacy of this treatment may be subject to differences in the composition and size of the breast tissue, its vascularisation, the pH, inflammatory conditions, the coexistence of benign conditions of the breast or by the location of the tumour near the thoracic wall or the axilla.<sup>5,6</sup>

## Studies underway

The MD Anderson Cancer Center, at the University of Texas (USA), is conducting a five-year, phase II study to determine the effectiveness of this technique from both the oncological and cosmetic perspectives in the localised treatment of breast tumours smaller than 1.5cm.

Another five-year study, called “Neoadjuvant treatment of breast cancer using radiofrequency ablation”, under way in Scotland, aims to assess both the effectiveness and safety of RFA in the treatment of breast cancer.



# Economic issues

## Economic assessment studies

No cost-effectiveness assessments were currently available.