

# Ablación por radiofrecuencia de tumores de mama

Revisión sistemática

Breast cancer ablation with  
radiofrequency. Systematic  
review. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
de Tecnologías y Prácticas del Sistema Nacional de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA  
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES



# Ablación por radiofrecuencia de tumores de mama

Revisión sistemática

Breast cancer ablation  
with radiofrequency.  
Systematic review.  
*Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA

Martínez Férrez, Isabel

Ablación por radiofrecuencia de tumores de mama. Revisión sistemática. Isabel Martínez Férrez, Antonio Romero Tabares y Carmen Beltrán Calvo — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2013.

93 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Neoplasias de la mama / cirugía 2. Criocirugía / utilización 3. Ablación por catéter I. Romero Tabares, Antonio II. Beltrán Calvo, Carmen III. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias IV. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad V. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: Isabel Martínez-Férrez, Antonio Romero-Tabares y Carmen Beltrán-Calvo

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Fundación Progreso y Salud de la Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales de la Junta de Andalucía, en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía  
Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales – JUNTA DE ANDALUCÍA  
Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1. Planta baja.  
41020 Sevilla  
España – Spain

**ISBN:** 978-84-15600-22-0

**NIPO:** 680-13-096-3

Este documento puede ser citado como:

Martínez-Férrez I, Romero-Tabares A, Beltrán-Calvo C. Ablación por radiofrecuencia de tumores de mama. Revisión sistemática. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013.

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

# Ablación por radiofrecuencia de tumores de mama

Revisión sistemática

Breast cancer ablation  
with radiofrequency.  
Systematic review.  
*Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN  
DE TECNOLOGÍAS Y PRODUCTOS DE SALUD



JUNTA DE ANDALUCÍA  
CONSEJERÍA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL



# Contribución de los autores

Isabel M<sup>a</sup> Martínez Férez. *Doctora en Biología. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA)*. Introducción, metodología, selección de estudios, valoración de la calidad de los estudios, extracción de datos, síntesis de resultados, redacción del informe final y revisión del mismo.

Antonio Romero Tabares. *Doctor en Medicina. Servicio de Documentación e Información (AETSA)*. Estrategias de búsqueda y explotación de bases de datos. Gestión documental.

Carmen Beltrán Calvo. *Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETSA)*. Planteamiento de la pregunta de investigación, coordinación y revisión del informe final.



# 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.



# Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones del Dr. D. Albert Biete Solá, *Catedrático de Radiología y M.F de la Universidad de Barcelona y Jefe del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Clínic de Barcelona.*

La Agencia de de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores agradecen al revisor de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.



# Índice

Índice de tablas y figuras.....	13
Abreviaturas .....	15
Glosario .....	17
Resumen ejecutivo.....	21
Executive summary.....	25
Introducción .....	29
Cáncer de mama .....	29
Tratamiento del cáncer de mama .....	31
Ablación por radiofrecuencia (ARF) .....	32
Objetivo .....	37
Material y métodos.....	39
Tipo de estudio .....	39
Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategia.....	39
Selección de artículos relevantes.....	39
Evaluación de la calidad de los estudios.....	40
Extracción de los resultados .....	41
Resultados .....	43
Resultados de la búsqueda.....	43
Calidad de los estudios .....	47
Resultados de los estudios .....	49
Resultados de eficacia.....	49
ARF como alternativa a la cirugía.....	50
ARF tras extirpación del tumor (tratamiento adyuvante) .....	52
ARF seguida de extirpación del tumor .....	54
Resultados de seguridad.....	57
ARF como alternativa a la cirugía.....	58
ARF tras extirpación del tumor (tratamiento adyuvante) .....	59
ARF seguida de extirpación del tumor .....	59
Discusión.....	63
Conclusiones .....	67
Recomendaciones .....	69
Referencias .....	71
Anexos .....	79
Anexo 1: Estrategias de búsqueda .....	79
Anexo 2: Poblaciones y protocolos de ARF de los estudios.....	77



# Índice de tablas y figuras

Tabla 1: Referencias incluidas en el informe sobre ARF como alternativa a la cirugía conservadora.....	45
Tabla 2: Referencias incluidas en el informe sobre ARF de los márgenes de la cavidad tumoral tras la extirpación de tumor .....	45
Tabla 3: Referencias incluidas en el informe sobre ARF seguida de cirugía conservadora.....	46
Tabla 4: Resultados de ARF como alternativa a la cirugía .....	51
Tabla 5: Resultados de la ARF tras extirpación de tumor.....	53
Tabla 6: Resultados de la ARF seguida de cirugía .....	56
Tabla 7: Efectos adversos asociados a la ARF como alternativa a la cirugía.....	58
Tabla 8: Efectos adversos asociados a la ARF tras extirpación de tumor .....	59
Tabla 9: Efectos adversos asociados a la ARF seguida de cirugía.....	60
Tabla 10: Características de las poblaciones y protocolos de los estudios incluidos en el informe sobre ARF seguida de cirugía conservadora.....	81
Tabla 11: Características de las poblaciones y protocolos de los estudios incluidos en el informe sobre ARF como tratamiento alternativo a la cirugía. ....	90
Tabla 12: Características de las poblaciones y protocolos de los estudios incluidos en el informe sobre ARF de la cavidad tumoral tras extirpación de la lesión .....	93
Figura 1: Flujo de selección de referencias .....	44



# Abreviaturas

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

AHRQ: *Agency for Healthcare Research and Quality*.

ARF: Ablación por radiofrecuencia.

ER: Receptor de estrógeno.

H-E: Hematoxicilina-Eosina.

HER2: Receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano.

MRgFUS: Ablación por ultrasonidos focalizados guiados por resonancia magnética.

Ø: Diámetro.

NADH: Nicotinamida adenina dinucleótido.

PCNA: Antígeno nuclear de proliferación nuclear.

PG: Progesterona.

PGR: Receptor de progesterona.

RF: Radiofrecuencia.

RM: Resonancia magnética.

TTC: Cloruro de trifeniltetrazolio.

US: Ultrasonidos.

W: Vatio.

Ω: Ohmio.



# Glosario

**Ablación por radiofrecuencia:** Procedimiento en el que se usa ondas de radio para calentar y destruir células anormales. Las ondas de radio se desplazan a través de electrodos (dispositivos pequeños que transportan electricidad).

**Carcinoma:** Neoplasia maligna constituida por células epiteliales, que tiende a infiltrar los tejidos adyacentes y origina metástasis.

**Carcinoma infiltrante o invasivo:** Tumor que se multiplica en el tejido normal circundante dentro de la mama. Es decir, el tumor se propaga desde el conducto galactóforo o lobulillo a otros tejidos en la mama.

**Carcinoma *in situ*:** Es el tumor que no ha roto la capa basal y, por lo tanto, no se ha extendido. No se ha diseminado hasta los tejidos vecinos sanos.

**Carcinoma no invasivo:** Tumor que permanece dentro de los conductos lácteos o lobulillos de la mama y no invade otro tejido mamario.

**Cosmesis:** Resultados estéticos. Es la preservación o restauración de la estética corporal. En el caso de la cirugía es la mejora del aspecto estético de las cicatrices asociadas con la intervención.

**Ganglios axilares:** Ganglios linfáticos que forman una cadena que va desde la axila a la clavícula y juegan un papel importante a la hora de establecer la fase o etapa del cáncer de mama y su posible extensión a otras partes del cuerpo.

**Ganglio centinela:** por definición es el primer ganglio que recibe el drenaje del seno.

**Impedancia:** Es la propiedad que tiene un tejido para limitar el paso de corriente a través de él, es decir la oposición que ofrece un tejido al paso de la corriente eléctrica.

**Lumpectomía:** tipo de cirugía conservadora consistente en la extirpación del tumor mamario y de parte del tejido circundante.

**Mamotomía:** un procedimiento mínimamente invasivo para obtener muestras de tejido mamario para su examen patológico mediante la punción con una aguja asistida por vacío. Esta técnica permite tomar biopsias y en algunos casos extirpar totalmente lesiones mamarias.

**Margen de resección quirúrgica:** La superficie externa o límite del tejido extraído durante cirugía. El margen es descrito como negativo o limpio cuando no se encuentran células cancerígenas llegando hasta la superficie

del tejido, lo cual sugiere que todo el cáncer ha sido extraído. El margen es descrito como positivo o complejo cuando se encuentran células cancerígenas invadiendo la superficie más externa del tejido, lo cual sugiere que no se ha extraído todo el cáncer.

**Margen tumoral:** Límite del tumor clínicamente visualizado.

**Mastectomía:** Extirpación de uno o de los dos senos de manera total o parcial.

**Metástasis:** Es la propagación o extensión del cáncer de un órgano a otro.

**Necrosis:** La necrosis es la muerte celular patológica que se reconoce por una serie de cambios morfológicos reconocibles (necrofanerosis). Estos cambios son: en el citoplasma la hipereosinofilia y la pérdida de la estructura normal y en el núcleo: la picnosis (concentración del núcleo), la cariólisis (disolución del núcleo) o la cariorrexis (fragmentación del núcleo).

**PCNA:** El antígeno nuclear de proliferación celular es una proteína nuclear asociada al ciclo celular y se detecta en las fases G1, S, G2 y M.

**Percutáneo:** Que se administra o realiza a través de la piel.

**Recidiva:** Reaparición de la enfermedad tras una primera remisión.

**“roll-off”:** momento del proceso de ablación en el que se produce un aumento rápido e importante de la impedancia del tejido tratado que indica su necrosis y desecación.

**Tinción con cloruro de trifeniltetrazolio:** Es una técnica de tinción que permite medir actividad respiratoria asociada a cadenas de transporte de electrones. Esta técnica utiliza la reducción de sales de tetrazolio como un indicador de la actividad respiratoria ya que son reducidas rápidamente por la mayoría de los sistemas de deshidrogenasas. Estas sales, al reducirse, se precipitan formando un complejo insoluble en agua de color rojo intenso.

**Tinción con H-E:** Técnica de tinción en la que se utilizan como colorantes la hematoxilina y la eosina y que se usa para detectar apoptosis o muerte celular. Las muestras correspondientes a cortes del tejido sometido a ablación se tiñen con hematoxilina y eosina para detectar necrosis las células sin núcleo, con núcleos concentrados, con núcleos fragmentados como indicación de muerte celular.

**Tinción de la NADH diaforasa:** Técnica para la valoración de la actividad enzimática residual en el tumor tratado. Si se tiñe de azul el tejido la tinción es positiva indicando actividad enzimática y si no se tiñe el tejido la tinción es negativa y no hay actividad.

**Tinción de PCNA:** Es una técnica de inmunomarcación del antígeno PCNA usada para determinar la replicación activa de ADN., es decir, para determinar la proliferación celular y la existencia de células viables. La detección de proliferación celular en los tejidos tumorales sometidos a ablación indicaría la existencia de restos de células tumorales.

**Tinción inmunohistoquímica de KI-67:** es una técnica que permite determinar la expresión del factor de proliferación celular KI-67, este factor está presente en células que se encuentran en fases de proliferación del ciclo celular y está ausente en la fase G0 o estado de reposo. Altos valores de expresión del factor Ki-67 están asociados con una baja diferenciación histológica.



# Resumen ejecutivo

**Título:** Ablación por radiofrecuencia de tumores de mama. Revisión sistemática.

**Autor:** Isabel M. Martínez Férez, Antonio Romero Tabares y Carmen Beltrán Calvo.

## ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

El tumor maligno o cáncer de mama (adenocarcinoma) consiste en la proliferación de forma acelerada e incontrolada de células del tejido mamario. Las terapias, que a lo largo del tiempo, han sido aceptadas como adecuadas para el tratamiento del cáncer de mama han ido evolucionando desde terapias muy agresivas como la mastectomía radical (extirpación de la mama con o sin extirpación del músculo pectoral) hasta terapias más conservadoras que aportaran beneficios clínicos y que al mismo tiempo redujeran la morbilidad y los efectos adversos asociados a los tratamientos invasivos; además, las técnicas conservadoras conllevan una mejora de los resultados estéticos y una reducción de los costes. El desarrollo de nuevas técnicas mínimamente invasivas como la ablación por radiofrecuencia (ARF) en el tratamiento de los tumores de mama y su rápida incorporación a la práctica clínica justifican la necesidad de una valoración de la evidencia disponible con el fin de comprobar si su eficacia o efectividad así como su seguridad ha sido demostrada de forma concluyente.

## OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad de la ablación por radiofrecuencia en el tratamiento de los tumores de mama localizados.

## METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura para la cual se ha llevado a cabo búsqueda bibliográfica enfocada a identificar tanto revisiones sistemáticas como informes de evaluación, en la base de datos del CRD (Centre for Reviews and Dissemination) y de la biblioteca Cochrane. Además, se realizaron búsquedas de estudios en las bases de referencias MEDLINE (mediante OVID), EMBASE y SCI-EXPANDED (Science citation index expanded), hasta junio del 2012. La búsqueda se completó con una revisión secundaria de la bibliografía de los artículos. Los criterios que se han establecido para la inclusión de los artículos han

sido: estudios realizados con pacientes con cáncer de mama que presentaran tumores de mama localizados y de tamaño inferior a 3 cm, que el tratamiento fuera ARF y que presentaran medidas de resultado de la fiabilidad la técnica, medidas de eficacia clínica y medidas de seguridad.

Se ha realizado una lectura crítica de los artículos seleccionados, con el fin de identificar los problemas metodológicos que pudieran influir en la validez interna y externa de los estudios. Los resultados de los estudios se han resumido en tablas de evidencia.

## **RESULTADOS**

La búsqueda bibliográfica permitió identificar 34 referencias con información relevante que han sido incluidas en esta revisión y que correspondían a 8 estudios que evaluaban la ARF como tratamiento alternativo a la cirugía, a 3 estudios que evaluaban la ARF tras extirpación del tumor, a 22 estudios que evaluaban la ARF seguida de cirugía conservadora y 1 estudio con 5 pacientes (Head *et al*, 2009) incluía 1 paciente al que se le extirpó el tumor tras ARF y 3 a los que no, por lo que sus resultados se han incluido en los dos apartados. Los estudios evaluaban la viabilidad, eficacia y seguridad de la técnica de ARF. Se trataban de estudios cuasi-experimentales del tipo “antes-después” (o pre/post) sin grupo control. Este diseño experimental conlleva unas limitaciones intrínsecas lo que limita la validez interna de los estudios y por lo tanto la calidad de la evidencia aportada.

En general, considerando todos los estudios e independientemente de si la ARF se realizó como alternativa a la cirugía o tras extirpación del tumor o seguida de cirugía, los tumores tratados con la ARF fueron en su mayoría tumores ductales invasivos (>74%) y los resultados mostraron que la ARF era efectiva a la hora de producir la necrosis coagulativa de la zona tratada.

Ningún estudio aportó resultados de supervivencia ni de intervalo libre de enfermedad, si bien algunos han aportado datos de recidiva aunque con tiempos de seguimiento cortos.

Los estudios han recogido los casos de efectos adversos asociados a la técnica. En la mayoría de los casos, los efectos adversos descritos han sido escasos y no muy graves siendo el efecto adverso más frecuente la producción de quemaduras en la piel. En un total de 751 pacientes recogidos en los 34 estudios incluidos se han descrito 25 casos de quemaduras en la piel lo que supone una tasa del 3,3%.

## CONCLUSIONES

### **Eficacia:**

- Los estudios de viabilidad han mostrado que la ARF es una técnica eficaz para la destrucción de tumores de mama, principalmente los tumores ductales invasivos, de pequeño tamaño (<3 cm) unifocales y separados 1 cm de la piel y el músculo pectoral.
- No parece ser recomendable para el tratamiento de carcinomas lobulillares.
- No se puede valorar si la ARF de los tumores de mama es más, menos o igual de eficaz que las terapias alternativas existentes.
- Los seguimientos realizados a los pacientes han sido cortos por lo que no se puede valorar la eficacia a largo plazo de la tecnología en estudio.

### **Seguridad:**

- La ARF se presenta como una técnica segura al no describirse efectos adversos graves asociados a ella. Aunque los tiempos de seguimiento son cortos y no se puede evaluar de manera adecuada su seguridad a largo plazo.

En general, la evidencia disponible de la tecnología hasta el momento es insuficiente para poder realizar una valoración clínica adecuada de la eficacia y seguridad de la ARF en el tratamiento de los tumores localizados de mama. Son necesarios estudios que comparen la ARF frente a la cirugía que es considerada el tratamiento de referencia. Estos estudios permitirían evaluar la eficacia y la seguridad de la nueva tecnología frente a la terapia actualmente en uso, y poder conocer su beneficio clínico real.



# Executive summary

## **ABSTRACT**

**Title:** Breast Cancer Ablation with Radiofrequency. A Systematic Review.

**Authors:** Isabel M. Martínez Férez, Antonio Romero Tabares.

## **BACKGROUND AND RATIONALE**

Breast malignant tumors or breast cancer (adenocarcinoma) is the accelerated, uncontrolled proliferation of breast tissue cells. The therapies used for the treatment of breast cancer have progressively evolved from very aggressive therapies –such as radical mastectomy (removal of the breast with or without the pectoral muscle) – to more conservative therapies providing clinical benefits, which reduce morbidity and prevent adverse effects associated with invasive treatments. In addition, conservative techniques yield better aesthetic results and are less expensive. The development of new minimally invasive techniques for the treatment of breast cancer, such as ablation with radiofrequency (AR), and their rapid incorporation into regular clinical practice make it necessary to determine whether there is conclusive evidence available on their efficacy, effectiveness and safety.

## **OBJETIVE**

To assess the efficacy and safety of ablation with radiofrequency in the treatment of localized breast tumors.

## **METHODS**

A systematic review was performed of the literature available through a bibliographic search for systematic reviews and evaluation reports on the CRD database (Centre for Reviews and Dissemination) and the Cochrane library. Other databases were used for literature review such as MEDLINE (through OVID), EMBASE and SCI-EXPANDED (Science citation index expanded), until June 2012. Search was completed with a secondary review of the bibliography included in the studies. Inclusion criteria were: studies on breast cancer patients with localized tumors <3cm in size undergoing ablation with radiofrequency and assessing the reliability, clinical efficacy and safety of the technique.

A critical review of the selected literature was performed to identify potential methodological limitations that might affect the validity of the studies. The results of the studies were summarized on evidence tables.

## **RESULTS**

After the bibliographic search we selected 34 references providing relevant information. The references corresponded to eight studies assessing AR as an alternative treatment to surgery, three studies assessing the delivery of AR therapy after tumor removal, 22 studies assessing AR before conservative surgery, and a study on five patients (Head *et al*, 2009) including one patient who underwent tumor removal after AR and three patients who only received AR (consequently, the results of this study were included in the two sections). The studies included assessed the feasibility, efficacy and safety of AR. They were quasi-experimental studies of the "before/after" type (or pre/post) without any control group. This experimental design has some inherent limitations constraining the internal validity of the studies and the quality of the evidence provided.

All studies were performed on patients with invasive ductal tumors (>74%), regardless of their receiving AR either as an alternative therapy to surgery, after tumor removal or before surgery. The results obtained showed that AR was effective in inducing coagulative necrosis in the treated area.

None of the studies provided overall survival or disease-free survival results. However, some of the studies supplied relapse data, but for short follow-up periods.

The studies reported cases of adverse effects associated with this technique. Most studies reported only a few or minor adverse effects, the most common being skin burns. Of a total of 751 patients evaluated in the 34 studies selected, 25 cases of skin burns were reported, which stands for 3.3% of patients.

## **CONCLUSIONS**

### **Efficacy:**

- The feasibility studies reviewed demonstrate that AR is effective in the elimination of breast tumors –especially in the case of invasive ductal tumors– small in size (>3cm) and 1 cm apart from the skin and the pectoral muscle.
- AR does not seem recommendable for the treatment of lobular carcinomas.

- It cannot be determined whether AR is more, less or as effective as the existing alternative therapies.
- The follow-up time of patients was short. Therefore, the long-term efficacy of AR could not be determined in this study.

**Safety:**

- Since no serious adverse effects associated with AR were reported in the studies reviewed, we can conclude that AR is a safe treatment. However, the overall follow-up time of patients is short and the long-term safety of AR is unknown.

In general, at present there is no sufficient evidence available on the efficacy of AR that allows an appropriate clinical assessment of the efficacy and safety of AR in the treatment of localized breast tumors. Further comparative studies are necessary to assess the efficacy of AR vs. surgery –which is currently the reference therapy. These studies would be useful in assessing the efficacy and safety of ablation with radiofrequency vs. the therapies currently used, and in identifying its real clinical benefits.



# Introducción

## Cáncer de mama

Las mamas son dos órganos glandulares situados en la parte media del tórax femenino y masculino y que son característicos de los mamíferos. Su función es la producción, almacenamiento y secreción de la leche materna.

Las mamas están formadas básicamente por tejido adiposo, tejido conectivo y glandular. El tejido adiposo representa aproximadamente el 90% de la mama y es el responsable de la forma redondeada de la misma. El tejido glandular mamario está formado por los ácinos secretores, células productoras de leche, que se agrupan formando los lobulillos mamarios y éstos a su vez se agrupan en estructuras de mayor tamaño denominadas lóbulos mamarios; y por un conjunto de conductos encargados del drenaje de las glándulas mamarias y que conducen la leche desde los ácinos hasta el pezón, estos conductos se denominan conductos galactóforos. La mayor parte del tejido glandular se encuentra localizado cerca de la zona areolar y el pezón. Los tejidos mamarios están conectados entre si mediante vasos sanguíneos y vasos linfáticos, y estos últimos se conectan a su vez con un grupo de ganglios localizados en la axila y que juegan un papel importante en el diagnóstico del cáncer de mama.

No todos los tumores que aparecen en las mamas indican la presencia de cáncer. La mayoría de los tumores de mama son benignos tratándose de pequeñas fibrosis de tejido conectivo o glandular. Estos tumores de carácter benigno se denominan fibroadenomas, son fáciles de tratar y no suponen un riesgo serio para la salud.

El tumor maligno o cáncer de mama (adenocarcinoma) consiste en la proliferación de forma acelerada e incontrolada de células del tejido mamario y puede ser de dos tipos según el lugar donde tenga lugar dicha proliferación:

- Carcinoma lobular: proliferación de células de los lóbulos mamarios
- Cáncer ductal: proliferación celular en los ductos o conductos.

Anualmente en nuestro país se diagnostican cerca de 16.000 casos nuevos de cáncer de mama, lo que supone casi el 30% de los tumores descritos entre las mujeres siendo la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres españolas (mortalidad estandarizada de 18,6 por 100.000 mujeres-año). Dentro de los tipos de cáncer de mama, el cáncer ductal es el más frecuente y llega a representar más del 74% del total de los cánceres de mama (Ocón Hernández *et al.* 2010).

Se han establecido una serie de factores de riesgo para esta patología, encontrándose entre los principales el sexo, la edad, factores étnicos y raciales y la historia familiar. También se consideran factores de riesgo en menor grado: la obesidad, la menarquia precoz, la edad del primer embarazo, la menopausia tardía, la dieta, el estatus socio-económico... Además, de los factores de riesgo propuestos y aceptados de forma generalizada, en los últimos años numerosos estudios se han centrado en la investigación sobre los factores pronóstico y predictivos de esta enfermedad. Así, entre los factores pronóstico el tamaño del tumor, la afectación de los nódulos linfáticos y su grado son considerados los factores más importantes para la supervivencia a largo plazo (>10 años) aunque su papel disminuye con el tiempo; también se consideran factores pronóstico para la supervivencia a largo plazo el índice de actividad mitótica, la invasión linfovascular, la expresión del gen Her2, marcadores moleculares como BRCA/1 y BRCA/2... (Soerjomataram *et al.* 2008).

A la hora de establecer el tratamiento más adecuado para el cáncer de mama se deben de considerar el tipo y estado del mismo, es decir si el cáncer está en estadio temprano, si es recurrente o si está en estadio de metástasis. Para la clasificación del cáncer mamario se utiliza el sistema TNM basado en datos clínicos y patológicos. En este sistema se tiene en consideración el tamaño del tumor (Tx, T0, Tis, T1, T2, T3 Y T4), la presencia o ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos (Nx, N0, N1, N2, N3) y la presencia o ausencia de metástasis distal (MX, M0, M1). Según estos indicadores se establecen cuatro estadios denominados 0, I, II (A y B), III (A, B y C) y IV que van desde estadio inicial a tardío o con metástasis. Los estadios iniciales 0 y I corresponden a tumores lobulares o ductales *in situ* y a tumores de un tamaño  $\leq 2\text{cm}$  con o sin microinvasión (Hayes, 2012).

Los conocimientos sobre los factores de riesgo, la fase del cáncer y los factores predictivos se ha utilizado para el desarrollo de índices pronóstico para esta enfermedad. Hasta el momento los índices pronóstico de cáncer más utilizados son *NCCN guidelines*, *St. Gallen Expert Criteria*, *Adjuvant! Online* y *Nottingham Pronostic Index*. Estos índices se han desarrollado para ayudar en la decisión sobre los tratamientos a seguir y están basados como ya se ha mencionado en factores de riesgo como edad de la paciente, menopausia, comorbilidades, tamaño y grado del tumor, afectación de los nódulos linfáticos, receptores hormonales (ER/PG) y receptores HER2. El valor pronóstico de estos métodos clínico-patológicos es muy limitado. En los últimos años se han desarrollado pruebas de expresión genética como el Mammaprint para el pronóstico del cáncer de mama. Esta prueba está basada en tecnología de microarrays, y estima el riesgo de sufrir una

recaída en función de la actividad de una batería de 70 genes; por lo tanto pretende evaluar o pronosticar el riesgo de recidiva o mortalidad en pacientes con estadios tempranos de cáncer de mama con el fin de adecuar los tratamientos, sobre todo en aquellos casos donde la quimioterapia adyuvante no supusiera gran beneficio frente al riesgo de toxicidad (Marchionni *et al.*, 2008; Bluecross and Blueshield Association 2008).

## Tratamiento del cáncer de mama

Las terapias aceptadas a lo largo del tiempo como adecuadas para el tratamiento del cáncer de mama han ido evolucionando desde terapias muy agresivas como la mastectomía radical (extirpación de la mama con o sin extirpación del músculo pectoral) a terapias más conservadoras que aportaran beneficios clínicos y que al mismo tiempo redujeran la morbilidad y los efectos adversos asociados a los tratamientos invasivos. Además, las técnicas conservadoras conllevarían una mejora de los resultados estéticos y una reducción de los costes. Aunque la cirugía sigue siendo la primera opción en el tratamiento de tumores localizados se han desarrollado otras terapias alternativas mínimamente invasivas entre las que destaca la ablación térmica de tumores. Existen diferentes técnicas de ablación térmica de tumores entre las que se encuentran (Zhao & Wu, 2010):

- La ablación percutánea por radiofrecuencia (ARF).
- La ablación por microondas.
- La crioablación.
- La ablación por láser.
- La ablación por ultrasonidos focalizados guiados por resonancia magnética (MRgFUS).

La ARF se utilizó inicialmente en el tratamiento de cáncer metastático de hígado pero su utilización ha ido extendiéndose de forma considerable a otros tipos de tumores sólidos (riñón, pulmón...) existiendo una gran cantidad de literatura sobre el tema (Bland *et al.* 2007; Kontos *et al.* 2008). Su uso en el tratamiento de tumores de mama fue publicado por primera vez en 1999 (Jeffrey *et al.* 1999) y desde esa fecha su eficacia y efectividad está siendo estudiada en este tipo de tumores.

## Ablación por radiofrecuencia (ARF)

La ablación por radiofrecuencia (ARF) es una técnica que produce la necrosis de los tejidos mediante un proceso de calentamiento. La técnica consiste en pasar una corriente alterna de alta frecuencia (400 a 900 kHz) a través del tejido tumoral lo que provoca un aumento de temperatura (60-100°C) producido por la agitación iónica y causando la deshidratación celular, la desnaturalización proteica y la necrosis coagulativa (Kozima *et al.* 2006). Se trata de una modalidad de tratamiento mínimamente invasivo relativamente nuevo que utiliza energía térmica para destruir el tejido. Se considera mínimamente invasivo frente a otros tratamientos como la cirugía al realizarse a través de un electrodo de aguja que se sitúa en el tumor con ayuda de técnicas de imagen como la resonancia magnética, la tomografía o ultrasonidos. Esta técnica puede realizarse bajo sedación sin necesidad de anestesia general.

Esta técnica presentaría en principio una serie de ventajas frente a la cirugía (Gazelle *et al.* 2000):

- Disminuye la morbilidad.
- Produce menos efectos adversos.
- Presenta un menor coste.
- Permite su realización en pacientes considerados no candidatos para cirugía debido a la edad, comorbilidad o extensión de la enfermedad.
- Puede realizarse en consultas externas sin necesidad de ingreso hospitalario.

El volumen de tejido necrosado depende de varios factores como son el calibre y la configuración del electrodo, la intensidad y duración de la corriente así como de las características del tejido (Estébanez Zarranz *et al.* 2009). Generalmente la zona destruida se encuentra alrededor del electrodo y es relativamente pequeña, el diámetro máximo de lesión producido por una aguja del 17 es de 1,6 cm, de manera que serían necesarias varias sesiones o la utilización de varias agujas al mismo tiempo para lograr un mayor volumen de tejido necrosado. Esta limitación de la ARF ha enfocado el desarrollo de esta técnica en la obtención del mayor volumen de necrosis en una única sesión asegurando la seguridad del paciente. Para ello, se han desarrollado varios tipos de dispositivos de radiofrecuencia para la ablación de tumores basados en diferentes diseños de electrodos y en distintos sistemas de control de la intensidad (Estébanez Zarranz *et al.* 2009). Los sistemas de ARF constan básicamente de tres

partes fundamentales: el electrodo activo, un electrodo de retorno y el generador de la corriente.

La RF según la forma de aplicación en el tejido puede ser de dos tipos: monopolar y bipolar (Wang y Advincula, 2007).

### **Monopolar**

Es la modalidad de electrocirugía más utilizada. Se caracteriza porque el electrodo activo se sitúa en el centro del tumor o lesión y el electrodo de retorno se sitúa a distancia del área del tratamiento en algún otro sitio del cuerpo del paciente. La corriente de radiofrecuencia fluye del generador a través del electrodo activo hacia el tejido, a través del paciente y después al electrodo de retorno colocado en el paciente para finalmente volver al generador, es decir, la corriente pasa por el paciente completando el circuito desde el electrodo activo hasta el electrodo de retorno del paciente.

### **Bipolar**

Las funciones del electrodo activo y del electrodo de retorno las realizan dos brazos de una pinza o fórceps, ambos brazos están unidos al instrumento quirúrgico por lo que no se necesita la dispersión de la corriente, no es necesario el electrodo de retorno del paciente. De forma que la energía eléctrica pasa por la zona entre ambos brazos y la penetrabilidad se acepta que es la mitad de la distancia entre los dos electrodos. Por lo que, el electrodo bipolar obtendría menor penetrabilidad en los tejidos, aunque se considera más segura ya que la corriente sólo fluye entre ambos electrodos, sin extenderse por el organismo.

Según su diseño los electrodos activos o de aplicación de la corriente pueden ser de tres tipos (Estébanez Zarranz *et al.* 2009):

- Cool-tip™: electrodo que permite la infusión de agua o de una solución salina directamente en el tejido antes y durante la aplicación de la energía, mejorando la conducción eléctrica y reduciendo la impedancia en el tejido.
- StarBurst®: electrodo formado por una aguja que se abre en múltiples punzones que se introducen en la lesión.
- LeVeen®: es un electrodo similar al anterior pero que se abre en forma de paraguas alcanzando un diámetro de 5cm y permite tratar tumores de mayor tamaño (7cm).

La forma de la región necrosada varía según el tipo de electrodo, así el electrodo LeVeen® produce los volúmenes más esféricos mientras que el electrodo de perfusión (Cool-tip™) genera mayor volumen de lesión (Pereira *et al.* 2004).

El generador de la corriente puede llevar a cabo el control de intensidad del tratamiento de dos formas diferentes, controlando directamente la temperatura del tejido en la punta del electrodo o controlando la impedancia del tejido, que es la resistencia del tejido al paso de la corriente eléctrica, de manera que a mayor impedancia mayor temperatura en el tejido y más efecto térmico.

La ARF puede realizarse de manera abierta, laparoscópica o percutánea dependiendo de la localización del tumor y las características del paciente. Tras el tratamiento con ARF se observan dos hechos asociados al mismo, uno es la aparición de un halo en la periferia de la lesión, que se denomina margen de ablación y otra es la involución del tumor con el tiempo (Estébanez Zarranz *et al.* 2009).

Las complicaciones debidas a la electrocirugía son causadas principalmente por las corrientes estacionarias, que transfieren energía de forma no controlada. Por esta razón, el paciente debe estar completamente aislado de cualquier elemento conductor ya que si no podría ocurrir un shock eléctrico. Además de la posibilidad de sufrir un shock eléctrico, existen otras complicaciones asociadas al tratamiento como son la producción de quemaduras. Las quemaduras pueden ser causadas por diferentes motivos entre los que se encuentran situar el electrodo neutro en una superficie lesionada del paciente, ubicar el electrodo en una prominencia ósea, por contacto con elementos metálicos externos. Sin embargo, existe un factor de gran importancia a tener en cuenta al realizar una cirugía y es que la piel del paciente no debe ser preparada con alcohol o con povidona yodada (Jones *et al.*, 2006).

La Agencia de Evaluación de Tecnologías de Andalucía (AETSA) elaboró un informe de síntesis de tecnología emergente donde se describió la evidencia disponible hasta 2006 sobre la eficacia de la ARF en el tratamiento de los tumores de mama [Llanos Méndez y Villegas Portero, 2008]. Los estudios incluidos en dicho informe fueron también recogidos y evaluados en otras revisiones sistemáticas e informes de otras agencias de tecnologías (van der Ploeg *et al.* 2007; Zhao y Wu, 2010) cuyas conclusiones coincidían con las presentadas en el informe de AETSA y que consideraban que la ARF era efectiva en términos de destrucción de la viabilidad celular y que los efectos adversos producidos por el tratamiento no eran graves. Si bien todos ellos pusieron de manifiesto la falta de estudios controlados de buena calidad que demostraran, de forma indiscutible, los beneficios clínicos a largo plazo de la ARF en el tratamiento de los tumores de mama.

El desarrollo de nuevas técnicas mínimamente invasivas o no invasivas en el tratamiento de los tumores de mama y su rápida incorporación a la práctica clínica justifican la necesidad de una valoración de la evidencia disponible en la actualidad de la ARF con el fin de comprobar si en los últimos años su eficacia o efectividad así como su seguridad ha sido demostrada de forma concluyente.



# Objetivo

Evaluar la eficacia y seguridad de la ablación por radiofrecuencia en el tratamiento de los tumores de mama localizados.



# Material y métodos

## Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura sobre la factibilidad, eficacia y seguridad de la ablación por radiofrecuencia de los tumores de mama.

## Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategia

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica enfocada a identificar revisiones sistemáticas e informes de evaluación en la base de datos del CRD (Centre for Reviews and Dissemination) y en la biblioteca Cochrane.

Además, se diseñaron estrategias específicas para la búsqueda de estudios en las bases de referencias MEDLINE (mediante OVID), EMBASE y SCI-EXPANDED (Science citation index expanded), hasta junio del 2012. Las estrategias de búsqueda utilizadas en las diferentes bases de datos se muestran en el anexo 1. La búsqueda bibliográfica se completó con una revisión secundaria de la bibliografía de los artículos obtenidos en las estrategias de búsqueda antes descritas.

## Selección de artículos relevantes

Los criterios de inclusión para la selección de los estudios con información relevante se establecieron atendiendo al acrónimo PICO que engloba a la población, la intervención, los tratamientos de comparación o control y las medidas de resultados de interés. Además, se consideró el diseño del estudio. Los criterios fueron:

- Población: pacientes con cáncer de mama que presentaran tumores de mama localizados y de tamaño inferior a 3 cm.
- Intervención: ablación por radiofrecuencia como tratamiento primario de los tumores de mama localizados.
- Comparación: cualquier tratamiento alternativo.

- Resultados:
  - Factibilidad o Viabilidad de la técnica: determinación de la necrosis de coagulación mediante tinción con hematoxilina-eosina (H-E), determinación de la viabilidad celular (NADH-diaforasa...).
  - Eficacia clínica: tasa de recidiva, intervalo libre de enfermedad, mortalidad...
  - Seguridad: efectos adversos asociados a la técnica.
- Diseño: Los estudios considerados en este informe fueron revisiones sistemáticas y cualquier tipo de estudio primario que aportara información sobre las medidas de resultado antes descritas.

Los criterios de exclusión establecidos fueron los siguientes:

- Estudios a propósito de un caso.
- Estudios escritos en japonés y chino.
- Publicaciones como cartas, editoriales, revisiones no sistemáticas y todas aquellas que no incluyeran estudios originales sobre el tema.

## Evaluación de la calidad de los estudios

Se ha realizado una lectura crítica de los artículos seleccionados, con el fin de identificar los problemas metodológicos que pudieran influir en la validez interna y externa de los estudios. En aquellos casos donde ha sido posible se han utilizado los criterios establecidos en la guía CASPe para la valoración de la validez interna de los estudios. Esta valoración, se ha establecido puntuando con un 1 las respuestas afirmativas y con 0 las negativas de las preguntas recogidas en la guía como preguntas “de eliminación” y “de matiz”. La valoración general de la calidad de cada revisión se ha resumido de la siguiente forma: calidad buena: 5; calidad moderada: 4 y calidad baja:  $\leq 3$  [disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/index.htm#lecturacritica>].

En los casos donde el diseño del estudio no ha permitido aplicar ninguno de los criterios antes mencionados se ha realizado un análisis de las limitaciones de dichos estudios en cuestión.

## Extracción de los resultados

Se ha llevado a cabo una extracción de los resultados descritos en cada estudio y se han mostrado en tablas de evidencia. Los resultados se han presentado en tres apartados diferentes, un apartado con los resultados de ARF seguida de extirpación del tumor, otro apartado con los resultados de ARF como tratamiento alternativo a la cirugía conservadora y un tercer apartado en el que se recoge los datos de la ARF tras extirpación del tumor. De esta manera se ha intentado responder de forma clara y completa a los objetivos planteados en el informe.



# Resultados

## Resultados de la búsqueda

La búsqueda sistemática en las bases de datos permitió identificar un total de 205 referencias bibliográficas. Una vez eliminadas las referencias duplicadas, encontradas en varias de las bases de datos a la vez, se procedió a la lectura del título y el resumen de las 174 referencias restantes con el objetivo de excluir todas aquellas que no cumplieran los criterios de inclusión establecidos. Este primer filtrado permitió seleccionar, para su lectura a texto completo, un total de 47 estudios con información potencialmente relevante sobre el tema.

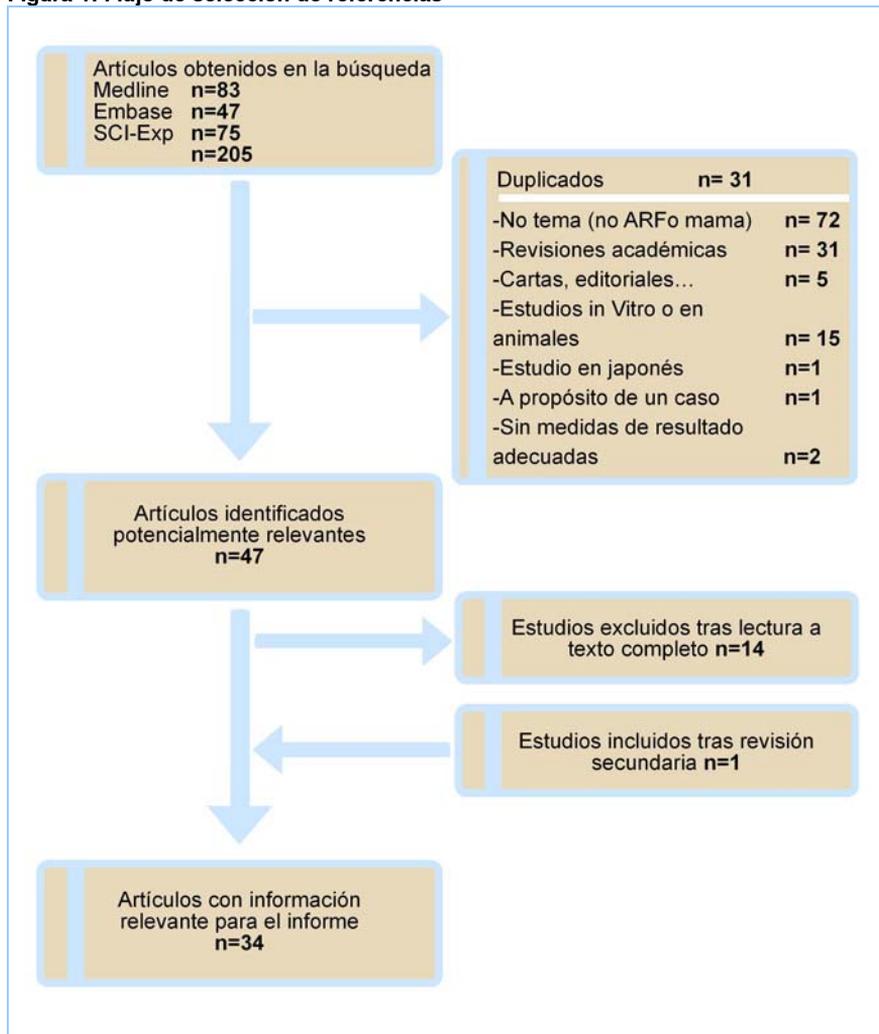
Tras la lectura a texto completo de las 47 referencias potencialmente relevantes, se excluyeron un total de 14 referencias por los motivos expuestos a continuación:

- Seis referencias por duplicación de información para evitar la magnificación de resultados: la información aportada por la comunicación a congresos de Coad *et al.* 2008 es la misma que la aportada por Rubio *et al.* 2009 por lo que la primera se excluyó del informe. Los datos de la comunicación a congresos de Imoto *et al.* 2010 eran presentados en el artículo de Imoto *et al.* 2009, por lo que la comunicación fue excluida del informe; lo mismo ocurría con la comunicación a congresos de De Miguel *et al.* 2007 cuyos resultados eran incluidos en Apesteguía *et al.* 2009, con la comunicación a congresos de Noguchi *et al.* 2009 que está incluida en Motoyoshi *et al.* 2010, la comunicación de Moto *et al.* 2011 incluida en Imoto *et al.* 2012, en la de Shoji *et al.* 2006 incluida en Oura *et al.* 2007.
- Cuatro referencias con posible solapamiento de pacientes: Las referencias Manenti *et al.* 2007, Ohtani *et al.* 2009, Rubio *et al.* 2009 y Kinoshita *et al.* 2009 se excluyeron en favor de las referencias Manenti *et al.* 2009, Ohtani *et al.* 2011, Rubio *et al.* 2012 y Kinoshita *et al.* 2011 respectivamente que aportaban información sobre un mayor número de pacientes.
- Dos referencias Oura *et al.* 2007b y 2009 se trataban de comunicaciones a congresos que presentaban probable solapamiento de pacientes con el estudio de Oura *et al.* 2007a, y no aportaban calidad a la evidencia.
- Dos revisiones sistemáticas de la literatura [van der Ploeg *et al.* 2007; Zhao y Wu 2010] por su baja calidad ya que presentaban serias limitaciones metodológicas en su elaboración, principalmente en la

estrategia de búsqueda de referencias y en la falta de valoración de la calidad de los estudios incluidos. Sin embargo, los estudios incluidos en ambas revisiones, debido a que cumplían los criterios de inclusión han sido evaluados en el presente informe. La revisión de Zhao y Wu 2010 la ARF ha sido tratada como una pequeña parte o un capítulo de la misma.

El esquema que muestra el flujo de selección de referencias, así como las causas de exclusión e inclusión de los estudios, se describe en la Figura 1.

**Figura 1: Flujo de selección de referencias**



A las 33 referencias procedentes de las búsquedas en las bases de datos se añadió una referencia identificada manualmente de los estudios seleccionados y que cumplía los criterios de inclusión. Finalmente, se seleccionaron 34 referencias con información relevante que han sido incluidas en esta revisión y que correspondían a 8 estudios que evaluaban la ARF como tratamiento alternativo a la cirugía (Tabla 1), a 3 estudios que evaluaban la ARF de los márgenes de la cavidad tumoral tras extirpación del tumor (tabla 2) y a 22 estudios que evaluaban la ARF seguida de cirugía conservadora (tabla 3), 1 estudio con 5 pacientes (Head *et al.*, 2009) incluía 1 paciente al que se le extirpó el tumor tras ARF y 3 pacientes a los que no, por lo que sus resultados se han incluido en los dos apartados, el quinto paciente del estudio no pudo ser tratado con ARF.

**Tabla 1: Referencias incluidas en el informe sobre ARF como alternativa a la cirugía conservadora**

Referencia	Pacientes	Tipo de estudio
Marcy <i>et al.</i> 2007	5	Ensayo clínico fase I/II
Susini <i>et al.</i> 2007	3	Ensayo clínico fase I/II
Oura <i>et al.</i> 2007a	51	Ensayo clínico fase I
Nagashima <i>et al.</i> 2009	17	Ensayo clínico fase I/II
Head <i>et al.</i> 2009	3	Ensayo clínico
Brkljacic <i>et al.</i> 2010	6	Ensayo clínico fase I
Yamamoto <i>et al.</i> 2011	29	Ensayo clínico fase I/II
Imoto <i>et al.</i> 2012*	16	Ensayo clínico fase II
Palussière <i>et al.</i> 2012	21	Ensayo clínico

\* comunicación a congreso Ensayo clínico fase I y I/II ensayos de viabilidad y eficacia y seguridad.

**Tabla 2: Referencias incluidas en el informe sobre ARF de los márgenes de la cavidad tumoral tras la extirpación de tumor**

Referencia	Pacientes	Tipo de estudio
Klimberg <i>et al.</i> 2006	41	Ensayo clínico fase I/II
Klimberg <i>et al.</i> 2011	31	Ensayo clínico fase I/II
Rubio <i>et al.</i> 2012*	20	Ensayo clínico fase I/II

\* comunicación a congreso Ensayo clínico fase I y I/II ensayos de viabilidad y eficacia y seguridad.

**Tabla 3: Referencias incluidas en el informe sobre ARF seguida de cirugía conservadora**

Referencia	Pacientes	Tipo de estudio
Jeffrey <i>et al.</i> 1999	5	Ensayo clínico fase I
Izzo <i>et al.</i> 2001	26	Ensayo clínico fase I/II
Hayashi <i>et al.</i> 2003	22	Ensayo clínico fase I/II
Burak <i>et al.</i> 2003	10	Ensayo clínico fase I
Fornage <i>et al.</i> 2004	20	Ensayo clínico fase I
Noguchi <i>et al.</i> 2006	10	Ensayo clínico fase I/II
Khatri <i>et al.</i> 2007	17	Ensayo clínico fase I/II
Seenu <i>et al.</i> 2007*	19	Ensayo clínico fase I/II
Garbay <i>et al.</i> 2008	10	Ensayo clínico fase II
Medina-Franco <i>et al.</i> 2008	25	Ensayo clínico fase II
Apesteuguía <i>et al.</i> 2009	35	Ensayo clínico fase I/II
Athanassiou <i>et al.</i> 2009	10	Serie de casos
Head <i>et al.</i> 2009	1	Ensayo clínico fase I
Imoto <i>et al.</i> 2009	30	Ensayo clínico fase I
Manenti <i>et al.</i> 2009	34	Ensayo clínico fase I/II
Tzoracoleftherakis <i>et al.</i> 2009*	20	Ensayo clínico fase I/II
Kusama y Imamura, 2009*	30	Ensayo clínico fase I/II
Motoyoshi <i>et al.</i> 2010	32	Ensayo clínico fase I/II
Wiksell <i>et al.</i> 2010	33	Ensayo clínico fase I/II
Kinoshita <i>et al.</i> 2011	49	Ensayo clínico fase I/II
Hung <i>et al.</i> 2011	20	Ensayo clínico fase I
Ohtani <i>et al.</i> 2011	41	Ensayo clínico fase I/II
Kinoshita <i>et al.</i> 2012*	40	Ensayo clínico fase I/II

\* comunicación a congreso Ensayo clínico fase I y I/II ensayos de viabilidad y eficacia y seguridad.

# Calidad de los estudios

Las publicaciones identificadas incluyeron un total de 6 comunicaciones a congresos y 28 publicaciones correspondientes a artículos en revistas científicas.

En general, los estudios disponibles, a excepción de Klimberg *et al.* 2011, eran ensayos clínicos no aleatorizados en los que se evaluaban la viabilidad y seguridad de la técnica de ARF. Se trataban de estudios cuasi-experimentales del tipo “antes-después” (o pre/post). Este diseño experimental conlleva unas limitaciones propias al mismo como son la imposibilidad de asegurar que los resultados observados son debidos a la intervención y no a otros factores no controlados y el no control de la historia natural de la enfermedad, lo que limita de manera seria la validez interna de los estudios.

Además de estas limitaciones los estudios publicados presentaban los siguientes problemas metodológicos:

- No eran estudios comparativos con terapias alternativas como la cirugía conservadora, y las medidas de resultado analizadas eran medidas subrogadas.
- Escaso número de pacientes en cada estudio, lo que limita el poder estadístico de los datos y la generalización de resultados.
- Utilización de diferentes dispositivos y protocolos para la ablación lo que no permite la comparación directa de resultados y su extrapolación. La mayoría de los estudios utilizan sistemas de aplicación monopolar aunque hay estudios con aplicación bipolar de la RF, además se han utilizado principalmente tres tipos de electrodos LeVeen®, Cool-tip™ y Starburst®, aunque también se han descrito otros electrodos. También existe una gran heterogeneidad en los protocolos de aplicación de la RF, así se han descrito protocolos en los que la aplicación de la corriente se realizaba en una sola vez mientras que otros protocolos utilizaba un algoritmo de dos fases de aplicación de la corriente. En algunos casos no se ha descrito el protocolo utilizado. En general, los valores de potencia, temperatura de ablación y tiempo de ablación han variado de un estudio a otro mostrando la falta de un protocolo estandarizado de la técnica (Anexo 2).
- Los estudios presentaban poblaciones heterogéneas, en cuanto a edad, tratamientos adyuvantes, afectación de ganglios axilares, receptores hormonales, HER2, tamaño de tumor, tipo de tumor aunque la mayoría eran ductales invasivos... Esta heterogeneidad

dificulta la identificación de la población concreta que se podría beneficiar de la técnica (Anexo 2).

- La mayoría de los estudios presentan resultados a corto plazo, no pudiéndose valorar de forma adecuada la su beneficio en el tratamiento del cáncer.
- Algunas publicaciones correspondían a comunicaciones a congresos, este tipo de publicación no permitía realizar una valoración adecuada de la validez interna de los estudios a los que hacían referencia.

De todos los estudios incluidos solamente el estudio de Klimberg *et al.* 2011 presentaba un diseño de ensayo clínico aleatorizado en fase I/II. El estudio comparaba la ARF con la ablación por láser de las cavidades tumorales tras mamotomía de la lesión. El estudio aunque se describe como un ensayo clínico aleatorizado, la aleatorización se llevó a cabo en 6 pacientes, 3 en cada grupo de tratamiento con el fin de confirmar la dosis necesaria para la ablación y la viabilidad de las dos técnicas para obtener los márgenes de ablación deseados. Una vez establecida que la rama de la ARF era la más adecuada a sus fines se pasó a incorporar pacientes al grupo de tratamiento con RF, por lo que el estudio pasó a ser un estudio cuasi-experimental del tipo “antes-después” como los mencionados anteriormente. El estudio aleatorizado presentaba una validez interna baja (CASPe = 3), los principales problemas metodológicos del estudio se debían a la falta de descripción del proceso de aleatorización no garantizando por lo tanto la ocultación de la secuencia de aleatorización, además no han mostrado las características de los dos grupos aleatorizados por lo que no se puede conocer si existían diferencias significativas entre ellos. Aunque la evaluación de la patología de la zona de ablación se realizó de manera cegada no se menciona nada sobre la evaluación de imagen por lo que podría existir un sesgo de información.

En general, la calidad de la evidencia aportada por los estudios incluidos en la revisión era baja, lo que implica que la interpretación de los resultados debe tomarse con precaución, de manera orientativa pero no concluyente.

# Resultados de los estudios

## Resultados de eficacia

Se han identificado estudios prospectivos cuyos objetivos eran investigar la capacidad de la ARF de destruir los tumores de mama, se trataban de ensayos clínicos en fase I y en fase I/II que corresponden a estudios de viabilidad y seguridad de la técnica y a estudios de seguridad y eficacia respectivamente. Los estudios no eran estudios comparativos sino estudios experimentales del tipo “antes y después” de tratamiento sin grupo control. Estos estudios enfocados a estudiar la capacidad destructiva de la ARF de los tumores malignos de mama han analizado como medidas de resultado la necrosis del tejido y la viabilidad celular. Estas variables que se han considerado han sido variables intermedias; es decir, no se han evaluado efectos definitivos como mortalidad, sino parámetros que intentan reflejar el resultado final de interés. Ningún estudio aportó resultados de supervivencia ni de intervalo libre de enfermedad, si bien algunos han aportado datos de recidiva aunque con tiempos de seguimiento cortos. Los estudios han valorado la eficacia de la ARF de dos formas diferentes por una parte mediante técnicas de imagen (RM, mamografía) de la zona de ablación, valorando su aspecto y tamaño; y por otra parte mediante análisis histopatológicos (tinción con H-E, tinción de NADH-diaforasa...) para detectar necrosis y actividad tumoral. Los resultados de cada estudio según el protocolo de ARF realizado se recogen en las Tablas 4,5 y 6.

En general, considerando todos los estudios de ARF independientemente de si la ARF se realizó como alternativa a la cirugía o tras extirpación del tumor o seguida de cirugía, los tumores tratados con la ARF fueron en su mayoría tumores ductales invasivos (>74%) y los resultados mostraron que la ARF era efectiva a la hora de producir la necrosis coagulativa de la zona tratada.

Se observó la ablación completa del tumor en el 64-100% de los casos, encontrándose que los casos de ablación incompleta ocurrían principalmente en casos de carcinomas lobulillares y en los que había problemas en la inserción del electrodo. Los estudios sobre ablación de la cavidad tumoral tras extirpación de la lesión mostraron que en la mayoría de los casos los márgenes obtenidos eran >de 3mm, tamaño considerado adecuado para ser clasificado como margen negativo (libre de enfermedad).

## ARF como alternativa a la cirugía

Los estudios que planteaban la ARF como tratamiento alternativo a la cirugía recogían información de un total de 150 pacientes y prácticamente todos los tumores tratados eran carcinomas ductales invasivos. En estos casos donde no se realizaba la extirpación del tumor, los pacientes eran generalmente tratados con terapias adyuvantes para reducir la recidiva. Con respecto a la terapia adyuvante recibida tras la ARF de los tumores, en tres estudios los pacientes (98 pacientes en total) recibieron radioterapia (Oura *et al.*, 2007; Nagashima *et al.*, 2009; Yamamoto *et al.* 2011); en tres estudios (28 pacientes) se trató a los pacientes con terapia hormonal (Head *et al.* 2009; Marcy *et al.* 2007; Palussière *et al.* 2012) y los otros 3 estudios no mencionaban tratamientos adyuvantes (Brkljacic *et al.*, 2010; Imoto *et al.*, 2012; Susini *et al.*, 2007).

En general en estos estudios la ARF del tumor fue completa en el 83-100% de los pacientes tratados mostrando necrosis coagulativa por análisis de imagen que fue corroborada por análisis histopatológicos de viabilidad celular. Solamente los 3 pacientes incluidos en el estudio de Head *et al.* 2009 fueron evaluados mediante examen clínico no aportando datos de viabilidad celular (tabla 4).

Los estudios histopatológicos realizados por Yamamoto *et al.*, 2011 mostraron que los análisis de viabilidad celular (NADH-diaforasa) eran más precisos que los de determinación de necrosis mediante tinción con H-E.

Solo dos estudios aportaban información sobre mortalidad (Brkljacic *et al.* 2010; Palussière *et al.* 2012). En ambos estudios los pacientes eran mayores de 63 años e inoperables por sus comorbilidades o que rechazaron la cirugía. En el estudio de Brkljacic *et al.* 2010 fallecieron 2 pacientes, uno de ellos a los 42 meses del tratamiento como consecuencia de la leucemia mieloide aguda que sufría y el otro a los dos meses del tratamiento al sufrir un infarto de miocardio. En Palussière *et al.* 2012 de los 21 pacientes tratados 4 fallecieron en 5 años (19%), dos de ellos por causas relacionadas con el cáncer de mama y otros dos por otras causas. En este estudio los pacientes tratados con ARF recibieron terapia hormonal tras la intervención sin radioterapia.

**Tabla 4: Resultados de ARF como alternativa a la cirugía**

Referencia	N	Análisis por Imagen (% pacientes con ablación completa)	Análisis patológico (%pacientes)	Recidiva	Seguimiento medio/rango (meses)
<b>Marcy et al. 2007</b>	4	100% RM, MG y US	Nd	1 caso (25%)	29,4 /24-36
<b>Susini et al. 2007</b>	3	100% RM, MG y US	100% Negativos	0	18
<b>Oura et al. 2007a</b>	51	100% RM	100% Negativos	0	15/ 6-30
<b>Nagashima et al. 2009</b>	17	100% RM	Nd	0	19 /12-28
<b>Head et al. 2009</b>	3	-	-	0	-/49-67
<b>Brkljacic et al. 2010</b>	6	83% RM	83% Negativos	0	28,8 /9-49
<b>Yamamoto et al. 2011</b>	29	100% RM	H-E: 10% negativos NADH- diaforasa: 92% negativos	0	17 /2-41
<b>Imoto et al. 2012*</b>	16	100% RM	Nd	0	18 /-
<b>Palussière et al. 2012*</b>	21	91% RM a 1 año	Nd	4,7% a 1 año 9% a 5 años	49,6 /17-77

\* comunicación a congreso nd: no descrita US ultrasonidos, RM: resonancia magnética, MG:mamografía.

En cuanto a la recidiva en la zona de ablación, Palussière *et al.* 2012 presentaba datos de eficacia a 1 año y en ese periodo hubo un caso de recidiva de la enfermedad por lo la tasa de recidiva a 1 año encontrada fue del 4,8%. El paciente declinó continuar en el estudio y falleció. Los datos a largo plazo (5 años) mostraron que 10 pacientes aún continuaban con terapia hormonal y de los otros 10 pacientes 3 presentaron recidiva de la enfermedad por lo que la tasa de recidiva a 5 años fue de 19%. Dos de los casos de recidiva correspondían a pacientes con carcinoma lobulillar, lo que significa que el tratamiento con ARF no fue eficaz en 2 de los 3 pacientes (66,7%) con carcinoma lobulillar incluidos en el estudio. Los tres casos de recidiva se trataron quirúrgicamente.

El estudio de Marcy *et al.* 2007 también recogía información sobre recidiva encontrando 1 caso en 4 pacientes (25%). El paciente que mostró recidiva presentaba dos tumores, un carcinoma lobulillar en la mama izquierdo y un carcinoma ductal en la derecha. La recidiva apareció en la mama izquierda correspondiente al tumor lobulillar, lo que indicaba que el tratamiento fue eficaz para el carcinoma ductal pero no para el lobulillar.

Solamente un estudio Oura *et al.* 2007 hacía mención del resultado estético de la ARF (*Cosmesis*) mostrando que fue excelente en 43 pacientes (83%), bueno en 6 (12%) y pobre en 3 (6%).

### ARF tras extirpación del tumor (tratamiento adyuvante)

Se han identificado tres estudios que valoraban el tratamiento por ARF de la cavidad tumoral una vez extirpada la lesión, este tratamiento aumentaría los márgenes negativos de la cirugía conservadora, es decir aumentaría la zona libre de enfermedad. La ablación de los márgenes de la escisión tiene como objetivo principal evitar una segunda cirugía por recidiva del tumor. Los resultados de los estudios se han recogido en la tabla 5.

En Klimberg *et al.* 2006, se analizaron los resultados de la intervención de lumpectomía seguida inmediatamente del tratamiento de ARF de las paredes de la escisión en 41 pacientes con cáncer de mama. El 25% de los pacientes (n=11) presentaron márgenes inadecuados (es decir <3mm), solamente en 1 caso de carcinoma lobulillar se observaron márgenes positivos y fue realizada una segunda extirpación de la zona. De los 41 pacientes 24 no recibieron radioterapia después de la ARF, 17 si recibieron radioterapia y 5 de estos 17 habían recibido quimioterapia neoadyuvante con el fin de reducir el tamaño del tumor antes de la lumpectomía. En un periodo de seguimiento medio de 24 meses no se detectó ningún caso de recidiva en la zona de ablación aunque hubieron dos casos de recidiva de la enfermedad en otras zonas de la mama (tasa del 4,8%). A los dos casos se les practicó una mastectomía y ningún paciente desarrolló enfermedad sistémica.

El estudio de Klimberg *et al.* 2011 es un estudio comparativo que valora la ablación de los márgenes de la cavidad del tumor tras la extirpación de la lesión (mamotomía) mediante dos procesos de ablación diferentes, uno por láser y otro por RF. El estudio mostró que la ablación por láser era más impredecible que la de RF, ya que en unos casos no consiguieron la ablación del tejido y en otros la región de ablación fue mayor de la esperada. Por el contrario, la RF permitía obtener de manera más precisa márgenes de ablación de 1 cm alrededor de la cavidad. Estimaron los márgenes de ablación mediante técnicas de imagen y la viabilidad celular mediante tinción de PCNA en los 15 pacientes tratados con ARF; 7 de los 15 pacientes (46,6%) no presentaban restos de lesión tumoral en la lumpectomía mientras que 8 aún mostraron tumor residual aunque los restos de tumor eran no viables (tinción de PCNA negativa). Con estos datos, los autores consideraron que la ARF era eficaz en la obtención de márgenes negativos.

Uno de los estudios corresponde a una comunicación a congresos Rubio *et al.* 2012. En este estudio a las 19 pacientes se les realizó una lumpectomía tras la cual recibieron ARF y se hicieron biopsias de cada margen de la pared de la cavidad tratada. Analizaron el grosor de la ablación y la viabilidad del tumor. El análisis de los márgenes de la cavidad mostró que la zona de ablación se extendía más de 5-10 mm de profundidad radial de la muestra de la biopsia y solamente 6 pacientes (26%) presentaron márgenes < 2 mm siendo en 4 de estos casos los márgenes < 1mm. El análisis de viabilidad celular mediante tinción con cloruro trifeniltetrazolio (TTC) fue negativo en estos 6 pacientes y se detectó un caso positivo en los 13 pacientes con márgenes superiores. El caso positivo se correspondía a un carcinoma ductal *in situ* localizado en el borde de la cavidad, a la paciente se le realizó una mastectomía.

En resumen, los tres estudios mostraron que la mayoría de los pacientes tratados con ARF mostraban márgenes de ablación de >de 3mm y no presentaban viabilidad celular (enfermedad residual), por lo que se consideraba que presentaban márgenes negativos.

<b>Tabla 5: Resultados de la ARF tras extirpación de tumor</b>					
<b>Referencia</b>	<b>N</b>	<b>Tamaño márgenes</b>	<b>Análisis patológico</b>	<b>Recidiva</b>	<b>Seguimiento</b>
<b>Klimberg et al. 2006</b>	41	<3mm (n=11) >3mm (n=30)	H-E/ PCNA: 25% márgenes inadecuados	0 en el mismo lugar del tumor 2 en otros sitios de la mama	24 meses (12-45)
<b>Klimberg et al. 2011</b>	21	Sin tumor residual (n=7) 0,1-25 mm tumor residual (n=8)	Todos negativos	-	24 h
<b>Rubio et al. 2012*</b>	19	5-10 mm (n=13) <2mm (n=6)	1 caso + (mactomía)	0	28 meses (12-43)

EC fase I: estudio de viabilidad o seguridad; EC fase I/II: estudio de seguridad y eficacia.  
\* comunicación a congreso.

## ARF seguida de extirpación del tumor

En la mayor parte de los 23 ensayos incluidos se ha realizado el estudio histopatológico del tumor extirpado tras la ARF y algunos de ellos han aportado análisis por imagen de la zona de ablación. Por lo tanto, se restringían a análisis del resultado de la ablación y no aportaban información clínica sobre el seguimiento de los pacientes a largo plazo. Solamente cuatro estudios mencionaban que los pacientes recibieron tratamiento adyuvante tras la extirpación del tumor (Khatri *et al.*, 2007; Manenti *et al.*, 2009; Medina-Franco *et al.*, 2008; Ohtani *et al.*, 2011); el resto se centra en la eficacia de la técnica de ablación y no mencionan tratamientos.

El protocolo de intervención variaba según el estudio, así, en la mayoría de los estudios la extirpación del tumor se realizó inmediatamente tras la ARF mientras que en seis estudios la extirpación se llevó a cabo en las 1-4 semanas posteriores. No se ha observado diferencias en términos de porcentaje de ablación completa o recidiva entre ambos protocolos, aunque los análisis de necrosis con H-E mostraron resultados más precisos cuando la extirpación del tumor se hacía un tiempo posterior a la ablación que cuando se realizaba inmediatamente posterior (Motoyoshi *et al.*, 2010). Aunque el estudio de la viabilidad celular del tumor necrosado se ha realizado mediante la tinción de la NADH diaforasa algunos estudios han valorado otras técnicas como la tinción inmunohistoquímica de ADN de cadena sencilla (ssDNA), de la citoqueratina 8 y de MIB-1, pero los resultados obtenidos mostraron que no eran marcadores muy fiables siendo necesaria la tinción con NADH-diaforasa para determinar la viabilidad celular del tumor (Motoyoshi *et al.*, 2010).

En general, los estudios de viabilidad han mostrado que en el 64-100% de los casos tratados se ha logrado una ablación completa del tumor mediante RF (tabla 6). Se ha observado una correlación entre el tamaño del tumor y la zona de ablación, así Medina-Franco *et al.*, 2008 observaron que en tumores <2cm se consiguió la ablación completa en el 92,8% de los casos mientras que en tumores >2cm este porcentaje fue del 54,5%, encontrando que esta diferencia entre tamaño de tumores estadísticamente significativa ( $p < 0,5$ ). Datos similares fueron aportados por Kinoshita *et al.* 2011 donde se logró la ablación completa en el 86% de los tumores  $\leq 2$  cm mientras que en los tumores  $> 2$  cm sólo se consiguió la ablación completa en el 30% de los casos.

Se han descrito casos en los que no ha sido posible realizar el procedimiento debido a la alta densidad del tumor que no ha permitido la introducción del electrodo para la ablación, la tasa de aparición de estos casos ha variado entre el 4,5% y 20% (Hayashi *et al.*, 2003; Head *et al.*, 2009 respectivamente). También, se han descrito casos en los que el dolor ha

provocado la interrupción del proceso (2,8% de casos en Apesteguía *et al* 2009; 20% de casos en Head *et al.*, 2009; 2,4% de casos en Ohtani *et al.*, 2011).

El estudio de Hung *et al.*, 2011 ha comparado dos electrodos diferentes LeVeen y Cool-tip y ha mostrado que ambos presentaban una eficacia de ablación similar aunque el tiempo del tratamiento de ablación era significativamente menor en el caso del electrodo Cool-tip.

Los estudios que han realizado la valoración de la ablación tanto por imagen como por histopatología han mostrado que existe una correlación entre resultados de ambos métodos (Burak *et al.*, 2003; Ohtani *et al.*, 2011), y sugirieron que la RM sería más adecuada que los ultrasonidos para la determinación de la ablación.

El estudio de Athanassiou *et al.* 2009 que analizó el efecto del contenido graso del tejido en la ablación por RF encontró que los tumores con un contenido graso < 12,5% fueron necrosados completamente mientras que los que tenían un contenido > al 12,5% presentaron necrosis incompleta. Por el contrario, Manenti *et al.*, 2009 no encontró diferencias en el volumen de necrosis en tumores con diferentes composiciones.

En cuanto a los resultados estéticos, varios estudios han aportado información sobre el tema siendo en general muy buena la valoración de los mismos. Así, en Medina-Franco *et al.*, 2008 los pacientes tratados con cirugía conservadora tras la ARF valoraban de una manera subjetiva el resultado cosmético de la intervención entre excelente (80%) y bueno (20%). Por el contrario, en Manenti *et al.* 2009 se realizó una valoración de los resultados estéticos de la intervención analizando concretamente dos parámetros: la textura y la pigmentación de la piel tras la extirpación del tumor. 28 los pacientes (82,4%) mostraron unos resultados estéticos excelentes, es decir, no tuvieron cambios en los dos parámetros estudiados; 5 (14,7%) mostraron buenos resultados ligeros cambios en la textura y pigmentación de la piel y 1 paciente (2,9%) tuvo pobres resultados, con importantes cambios en ambos parámetros. En Manenti *et al.*, 2009 el 14,7% (5/34) de los pacientes presentaron pobres resultados estéticos debido a la aparición de induraciones en la mama producidos por el proceso de termocoagulación.

**Tabla 6: Resultados de la ARF seguida de cirugía**

Referencia	N	Análisis por imagen (RM) % pacientes	Análisis patológico: Tasa de ablación completa	Recidiva	Seguimiento
Jeffrey <i>et al.</i> 1999	5	nd	H-E: 40% NADH- diaforasa: <b>83%</b>	-	-
Izzo <i>et al.</i> 2001	26	nd	NADH- diaforasa: <b>96%</b>	0	-
Hayashi <i>et al.</i> 003	22	nd	NADH- diaforasa: <b>64%</b>	-	-
Burak <i>et al.</i> 2003	10	No se detectó por RM lesión residual en 8/9 pacientes	CK 8/18: <b>90%</b>	-	-
Fornage <i>et al.</i> 2004	20	80% casos con una clara zona ablación	NADH- diaforasa: <b>100%</b>	-	-
Noguchi <i>et al.</i> 2006	10	--	NADH- diaforasa: <b>100%</b>	-	-
Khatri <i>et al.</i> 2007	17	-	NADH- diaforasa: <b>92,8%</b>	0	25/-
Seenu <i>et al.</i> 2007*	20	-	H-E: 15% NADH- diaforasa: <b>95%</b>	-	-
Garbay <i>et al.</i> 2008	10	-	H-E: 70% NADH- diaforasa: <b>60%</b>	-	-
Medina-Franco <i>et al.</i> 2008	25	-	NADH- diaforasa: <b>76%</b> 92,8% en <2cm 54,5% en >2cm	-	38/-
Apesteguía <i>et al.</i> 2009	35	-	H-E: 91,4% NADH-diaforasa: <b>84,4%</b> de los casos analizados (27 de 32)	-	-
Athanassiou <i>et al.</i> 2009	10	-	NADH-diaforasa: <b>70%</b>	-	-
Head <i>et al.</i> 2009	1	-	H-E: 100%	0	7 años
Imoto <i>et al.</i> 2009	30	-	H-E: <b>87%</b> (26/30) NADH-diaforasa: <b>92%</b> (24/26)	-	-
Manenti <i>et al.</i> 2009	34	91,1% (31/34) sin lesión residual	H-E: <b>94%</b> (32/34) NADH-diaforasa: <b>97%</b> (33/34)	-	1 mes

\* comunicación a congreso † pacientes con extirpación inmediata del tumor ‡ pacientes con extirpación retrasada por mamotomía del tumor.

**Tabla 6: Resultados de la ARF seguida de cirugía.** Continuación

Referencia	N	Análisis por imagen (RM) % pacientes	Análisis patológico: Tasa de ablación completa	Recidiva	Seguimiento
<b>Tzoracoleftherakis et al. 2009*</b>	20	-	Expresión Ki <sup>67</sup> : 80% expresión =0 15% no hallaon células tumorales 5% expresión <5%	0	22,5
<b>Kusama y Imamura, 2009*</b>	30	-	-	1 caso a los 9 meses	13/6-30
<b>Motoyoshi et al. 2010</b>	32	-	Grupo 1†: H-E: 5,9% (1/17) NADH-diaforasa: 100% Grupo 2‡: H-E: 50% (8/16) NADH-diaforasa: 100%		
<b>Wiksell et al. 2010</b>	33	-	H-E: <b>84%</b> (26/31)	-	-
<b>Kinoshita et al. 2011</b>	49	-	67%	-	-
<b>Hung et al. 2011</b>	20	-	H-E y/o NADH-diaforasa: 89- <b>90%</b>	-	-
<b>Ohtani et al. 2011</b>	41	96,2% (25/26) ablación completa	H-E y/o NADH-diaforasa: 87,8% (36/41)	-	-
<b>Kinoshita et al. 2012*</b>	40	-	H-E y/o NADH-diaforasa: 82,4% (32/38)	-	-

\* comunicación a congreso † pacientes con extirpación inmediata del tumor ‡ pacientes con extirpación retrasada por mamotomía del tumor

## Resultados de seguridad

Los estudios han recogido los casos de efectos adversos asociados a la técnica. En la mayoría de los estudios, los efectos adversos descritos han sido escasos siendo el efecto adverso principal la aparición de quemaduras en la piel, la mayoría de los estudios no especifica el grado de las mismas. En un total de 751 pacientes recogidos en los 34 estudios incluidos se han descrito 25 casos de quemaduras en la piel lo que supone una tasa del 3,3%.

Los resultados de seguridad se desglosan por estudio en las tablas 7, 8 y 9; según el protocolo con el que se realizó el tratamiento de ARF.

## ARF como alternativa a la cirugía

Los estudios que han evaluado la ARF como alternativa a la cirugía han sido realizados en poblaciones de pacientes que no eran candidatos adecuados para la cirugía debido a sus condiciones médicas. La mayoría de los pacientes tenían una edad > 70 años. Los estudios incluían un total de 148 pacientes.

En cuatro estudios la ARF se realizó con anestesia local (34 pacientes) y en el resto se utilizó anestesia general. En todos los estudios, excepto en *Oura et al. 2007*, la ARF fue guiada por ultrasonidos.

Los seguimientos han sido a corto y medio plazo y en aquellos estudios con mayor número de pacientes la tasa de quemaduras en la piel ha oscilado entre el 2% descrito por *Oura et al. 2007* (n=52) y el 19% descrito por *Palussière et al. 2012* (n=21).

En este grupo de pacientes donde no se extirpó el tumor tratado fue frecuente la aparición de bultos o masas palpables en la zona tratada.

**Tabla 7: Efectos adversos asociados a la ARF como alternativa a la cirugía**

Referencia	N	Seguimiento medio/ Rango (meses)	Quemaduras en la piel	Otros
<b>Marcy et al. 2007</b>	4	29,4/ 24-36	No	Induraciones no dolorosas en la zona tratada a los 3 meses de la ARF. 1 infección (resección parcial de la mama).
<b>Susini et al. 2007</b>	3	18	No	No
<b>Oura et al. 2007</b>	52	15/ 6-30	1 (2%)	Induraciones que afectaban estéticamente en mamas de pequeño tamaño.
<b>Nagashima et al. 2009</b>	17	19 /12-28	No	No
<b>Head et al. 2009</b>	3		No	Parición en todos los pacientes de masas palpables.
<b>Brkljacic et al. 2010</b>	6	28,8 / 9-49	No	Molestias o dolor leve. 1 infección en la mama.
<b>Yamamoto et al 2011</b>	29	17 /2-41	4 (13%)	1 mastitis granulomatosa
<b>Imoto et al. 2012*</b>	16	18	No	Dolor tratado con AINE.
<b>Palussière et al. 2012</b>	21	49,6 /17-77	4 (19%)	Molestias o dolor leve. Retracción del pezón 3 (14%).

N pacientes\* comunicación a congreso. nd: No descrito

## ARF tras extirpación del tumor (tratamiento adyuvante)

Los estudios incluyeron un total de 81 pacientes, de los cuales 21 (25%) correspondían al estudio de Klimberg *et al.* 2011 que no recoge efectos adversos a la ARF ya que el seguimiento de los pacientes es sólo de 24 horas y no describe complicaciones post-operatorias. En la comunicación de Rubio *et al.* 2012 el único efecto adverso asociado a la ARF fue el desarrollo de quistes de contenido graso detectado por mamografía en 6 de los 20 pacientes. Ningún paciente presentó recidiva de la enfermedad durante el seguimiento.

**Tabla 8: Efectos adversos asociados a la ARF tras extirpación de tumor**

Referencia	N	Seguimiento medio/rango	Quemaduras en la piel	Otros
Klimberg <i>et al.</i> 2006	41	24 meses/ 12-45	2	Infección de la herida en un paciente diabético. 2 casos de eritema asintomáticos.
Klimberg <i>et al.</i> 2011	21	24 horas	Nd	Nd
Rubio <i>et al.</i> 2012*	20	28 meses/ 12-43	Nd	Quistes de grasa en 6 pacientes (25%).

EC fase I: estudio de viabilidad o seguridad; EC fase I/II: estudio de seguridad y eficacia

\* comunicación a congreso. Nd: No descrito

El estudio de Klimberg *et al.* 2006 es el único que describe casos de recidiva de la enfermedad presentando una tasa del 4,8% y estimó una tasa de complicaciones postoperatorias asociada a la ARF del 7,5% (n=3). De los tres casos de complicaciones descritos dos consistieron en quemaduras en la piel una de los cuales al curarse presentó una retracción de la piel y la otra quemadura fue considerada leve y presentó una curación normal. El tercer caso fue una paciente diabética con morbilidad seria que presentó retraso en la curación de la herida debido a una infección. La herida cicatrizó pero la paciente murió a los 4 meses de la ARF por una insuficiencia cardiaca congestiva. Otras dos pacientes presentaron eritemas en la zona de ablación.

## ARF seguida de extirpación del tumor

La mayoría de los estudios localizados sobre ARF de tumores de mama se tratan de estudios en los que la ARF es el paso previo a la extirpación del tumor y presentaban cortos periodos de seguimiento o ninguno, ya que muchos de ellos sólo aportaban datos de la intervención y los análisis de

imagen o los análisis histopatológicos realizados a los tumores extraídos. Por lo tanto no describían efectos adversos a largo plazo y la mayoría de los efectos descritos eran complicaciones asociadas al proceso de ablación.

El efecto adverso más frecuente, con una tasa comprendida entre 0%-12%, fue la aparición de quemaduras en la piel. Solamente en 5 estudios se establecieron como criterios de selección de pacientes la distancia del tumor a la piel (Izzo *et al.*, 2001; Havashi *et al.*, 2003, Apesteguía *et al.*, 2009; Head *et al.*, 2009 y Manenti *et al.*, 2009), en estos estudios la tasa de quemaduras estaba entre el 3-5%. También se han descrito quemaduras en el músculo (tasa entre 0-6%); en concreto un estudio mostró una tasa de quemaduras en el músculo pectoral del 23% (7 de 30 pacientes) (Imoto *et al.*, 2009). Estos valores fueron muy elevados y sólo se obtuvieron en un estudio lo que sugiere que se debió a las condiciones concretas en las que se realizó. En los estudios donde se describían quemaduras musculares no especificaban la distancia de los tumores a la pared torácica, por lo que esta distancia podría estar relacionada con la alta tasa de quemaduras encontrada. Otros efectos adversos asociados a la ablación por radiofrecuencia han sido la aparición de induraciones como consecuencia de la termocoagulación, retracciones cutáneas, molestias, dolor...

La complicación más seria descrita asociada a la tecnología fue un caso de neumotórax.

<b>Tabla 9: Efectos adversos asociados a la ARF seguida de cirugía</b>				
<b>Referencia</b>	<b>N</b>	<b>Seguimiento medio/rango (meses)</b>	<b>Quemaduras en la piel</b>	<b>Otros</b>
<b>Jeffrey <i>et al.</i> 1999</b>	5	-	nd	0
<b>Izzo <i>et al.</i> 2001</b>	26	-	1 (4%)	0
<b>Hayashi <i>et al.</i> 2003</b>	22		1 (5%)	25-75% molestias y dolor moderado. 4 (18%) casos de infecciones de la herida tras lumpectomía.
<b>Burak <i>et al.</i> 2003</b>	10	-	0	Algunos caos de equimosis.
<b>Fornage <i>et al.</i> 2004</b>	20	-	0	0
<b>Noguchi <i>et al.</i> 2006</b>	10	-	0	0

\* comunicación a congreso; Nd: No descrito.

**Tabla 9-: Efectos adversos asociados a la ARF seguida de cirugía.** Continuación

Referencia	N	Seguimiento medio/rango (meses)	Quemaduras en la piel	Otros
<b>Khatri et al. 2007</b>	17	25/-	0	2 (11,8%) casos de retracciones cutáneas
<b>Seenu et al. 2007*</b>	19		2 (10,5%)	2 (10,5%) retracciones cutáneas
<b>Garbay et al. 2008</b>	10	-	-	-
<b>Medina-Franco et al. 2008</b>	25	38	3 (12%)	2 casos (8%) de metástasis a distancia 1 caso (4%) de infección de la herida 2 casos (8%) fiebre
<b>Apesteuguía et al 2009</b>	35	-	0	4 caso(11,4%) dolor moderado 1 caso (2,8%) dolor intenso que obligó a detener el procedimiento. 2 casos (5,7%) hematoma cutáneo
<b>Athanassiou et al. 2009</b>	10	-	nd	nd
<b>Head et al. 2009</b>	1	88	0	0
<b>Imoto et al. 2009</b>	30	-	2 (6,7%)	Tasa de EA=30% (9/30) 7 casos (23,3%) de quemaduras en el músculo pectoral
<b>Manenti et al. 2009</b>	34	1	1 (2,9%)	5 casos (14,7%) de induraciones por termocoagulación
<b>Tzoracoleftherakis et al. 2009*</b>	20	22,5	0	1 caso (5%) de infección
<b>Kusama y Imamura, 2009*</b>	30	13/6-30	0	1 caso (3,3%) de deformación del pezón
<b>Motoyoshi et al. 2010</b>	32	Grupo 1:49/38-95 Grupo 2: 23/3-36	0	Grupo 1: 1 caso de cáncer primario con metástasis 2 casos de metástasis a distancia Grupo 2: 1 caso de metábasis a distancia
<b>Wiksell et al. 2010</b>	33	-	1(3,3%)	1 caso (3,3%) <b>neumotórax</b> 1 caso (3,3%) quemadura muscular
<b>Kinoshita et al. 2011</b>	49		2 (4%)	3 casos (6%) quemaduras musculares

\* comunicación a congreso. Nd: No descrito.

**Tabla 9-: Efectos adversos asociados a la ARF seguida de cirugía.** Continuación

Referencia	N	Seguimiento medio/rango (meses)	Quemaduras en la piel	Otros
Hung <i>et al.</i> 2011	20	-	0	0
Ohtani <i>et al.</i> 2011	41		1 (2,5%)	-
Kinoshita <i>et al.</i> 2012	40	-	-	-

\* comunicación a congreso. Nd: No descrito

# Discusión

Los primeros resultados de la ARF en tumores de mama localizados fueron publicados hace más de una década, en 1999 (Jeffrey *et al* 1999) y hasta la fecha no se han localizado estudios clínicos aleatorizados que muestren de forma concluyente su eficacia frente a la cirugía que es considerada el tratamiento convencional, ni estudios de efectividad con un periodo de seguimiento lo suficientemente largo para poder estimar sus beneficios reales. Por el contrario durante estos trece años solamente se han publicado estudios de la viabilidad y seguridad de la técnica. Los resultados hasta el momento muestran que la ARF realmente es capaz de producir mediante termocoagulación la necrosis del tejido tumoral aunque no se dispone de datos sobre su eficacia clínica en el tratamiento del cáncer de mama al no conocerse datos de la supervivencia de los pacientes tratados ni de la recidiva a largo plazo del tumor en comparación con otras terapias alternativas más invasivas o agresivas por lo que no se puede valorar su utilidad clínica.

El hecho de que la zona de ablación sea relativamente pequeña (el diámetro máximo de lesión producido por una aguja del 17 es de 1,6 cm) y esté situada a la región adyacente al electrodo limita el tamaño de tumor susceptible de ser tratado por ARF. Por lo tanto los tumores candidatos serían aquellos menores de 3 cm, para tumores de mayor tamaño serían necesarias varias sesiones o la utilización de varias agujas al mismo tiempo con el objetivo de aumentar el volumen de tejido necrosado, aunque conllevaría un aumento del riesgo para el paciente. Esta correlación entre tamaño de tumor y porcentaje de ablación ha sido observada en los estudios realizados por Medina-Franco *et al.*, 2008 y Kinoshita *et al.* 2011 donde obtuvieron respectivamente ablación completa en el 92,8% 86% de los tumores menores de 2 cm mientras que en tumores de mayor tamaño la ablación solamente fue completa en el 54,5% y 30% de los casos.

Uno de los problemas de la ARF es la obtención de imágenes durante el proceso de ablación ya que las imágenes obtenidas mediante ultrasonidos mostrando cambios en los tejidos alrededor del electrodo, presentan problemas de hiperecogenicidad y de sombreado que afectan a la nitidez de la imagen dificultando la diferenciación entre el tejido necrosado y el tejido tumoral, e impidiendo por consiguiente estimar si se ha realizado la ablación completa del tumor. Análisis de imagen mediante RM parece mostrar mejores resultados en la determinación de la ablación que los análisis por ultrasonidos (Burak *et al.* 2008; Othani *et al.* 2011) si bien, en el estudio de Ohtani *et al.*, 2011 donde la RM mostró ablación

completa en el 96,2% de los pacientes, los análisis de viabilidad celular (tinción con NADH diaforasa) mostró ablación sólo en el 87,8% de los casos encontrando que en algunos casos donde la RM mostró ablación completa la tinción detectó células tumorales residuales fuera del anillo degenerativo producido por la ablación. Estos resultados ponen de manifiesto las limitaciones de los análisis de imagen para la determinación de la necrosis celular y la necesidad de realizar técnicas de tinción inmunohistológicas. Es por lo tanto de gran importancia la valoración de manera histopatológica la viabilidad del tejido tratado.

LA ARF se ha utilizado siguiendo tres estrategias o protocolos diferentes en el tratamiento del tumor de mama, así se ha utilizado como tratamiento alternativo a la cirugía sobre todo en personas donde no estaba indicada esta última, como tratamiento neoadyuvante con el fin de necrosar el tumor y reducir su volumen antes de la extirpación y finalmente como tratamiento adyuvante de la cavidad resultante de la extirpación del tumor, en este último caso la ARF pretende aumentar los márgenes de seguridad alrededor del tumor con el fin de reducir o evitar la recidiva del mismo.

En el caso de la ARF seguida de extirpación del tumor es importante disponer y estandarizar el protocolo a seguir en la resección del tumor tras la ARF y en la determinación patológica de muerte celular para poder establecer de manera fiable la eficacia de la técnica. Ya que los estudios incluidos en esta revisión, han mostrado que la tinción con H-E para establecer la muerte celular no parece muy precisa cuando se realiza la extirpación del tumor inmediatamente tras la ARF. Jeffrey *et al.* 1999 observaron que en los cinco pacientes estudiados, sólo en dos de ellos la necrosis era clara y completa con H-E mientras que en los otros 3 casos la tinción sugería una necrosis incompleta; el análisis con tinción de NADH-diaforasa mostró mayor precisión de muerte celular al detectar que había ocurrido en 4 de los pacientes. Resultados similares se obtuvieron en el estudio de Garbay *et al.*, 2008 y en Motoyoshi *et al.*, 2010; por lo que los propios autores del estudio plantean la posibilidad de que la tinción con H-E en estas condiciones puede presentar una eficacia muy limitada. Los estudios en los que la extirpación se realizó de forma retrasada mostraron una mayor similitud entre los resultados de la tinción con H-E y la tinción con NADH-diaforasa. Por lo tanto, la tinción con NADH-diaforasa parece necesaria para evaluar la viabilidad celular del tumor sobre todo cuando la extirpación se realiza inmediatamente tras la ARF.

La utilización de la ARF como tratamiento adyuvante en los márgenes de la cavidad resultante tras la extirpación del tumor sería una alternativa a la braquiterapia intracavitaria, ya que ambas terapias estarían

recomendadas para pacientes similares es decir con tumores  $\leq 3$  cm y principalmente carcinomas ductales invasivos. El objetivo de estas terapias post-quirúrgicas es la reducción de la recidiva de la enfermedad al aumentar el margen de seguridad de la cirugía. La literatura disponible ha mostrado que la tasa de recidiva tras el tratamiento con braquiterapia intracavitaria se encuentra en un rango entre 2%-6% (Beitsch *et al.*, 2011) mientras que en los estudios con ARF han mostrado una tasa de recidiva inferior a ésta, no detectándose ningún caso de recidiva en la zona de ablación, aunque no hay que olvidar que el número de pacientes tratados es pequeño y los tiempos de seguimiento cortos. Por lo tanto, no es posible comparar la tasa de recidiva entre las dos técnicas. En cualquier caso, la diferencia en la tasa de recidiva no tiene por qué implicar beneficios en supervivencia total o supervivencia libre de enfermedad a distancia, ya que estudios que comparaban diferentes intervenciones como la lumpectomía más radiación frente a la lumpectomía sin radiación o la cirugía conservadora frente a la mastectomía, aunque presentaban diferentes incidencias acumuladas de recidiva no encontraron diferencias significativas en términos de supervivencia (Fisher *et al.*, 2002; Veronesi *et al.*, 2002). Serían necesarios estudios que compararan el tratamiento combinado de extirpación más ARF de los márgenes con extirpación de tumor sin ARF de los márgenes y con extirpación más braquiterapia intracavitaria. Esta comparación aportaría evidencia sobre su beneficio clínico real.

Los datos de recidiva de la ARF como alternativa a la cirugía a más de dos años en los estudios incluidos en este informe (Tabla 4) se encuentran entre el 19%-25%. En los casos de recidiva el tipo de carcinoma predominante era lobulillar por lo que parece que el tratamiento es menos eficaz en este tipo de carcinoma que en el ductal. Esta falta de eficacia algunos autores como Macy *et al.*, 2007 la relaciona con las características particulares de la estructura anatómica y tisular de este tipo de carcinoma que difiere de la estructura mejor delimitada del carcinoma ductal.

La ARF es una técnica poco invasiva, lo que lleva asociado beneficios en términos de morbilidad y efectos adversos, pero hay que tener en consideración que esta técnica presenta sus limitaciones como son el hecho de su aplicación en tumores pequeños, que se requiere experiencia por parte del profesional que la realice... Además, se ha observado que el tipo de electrodo afecta el resultado de la ablación, así en función de las agujas y electrodos utilizados al zona de ablación presenta diferentes formas y tamaño de necrosis [Kontos *et al.* 2008]. Los estudios han mostrado que la técnica está aún en fase de investigación, en ellos se observa la utilización de diferentes dispositivos y protocolos, y su evaluación en cuanto a la eficacia de los mismos en la ablación del tumor.

La localización de los tumores parece ser importante a la hora del tratamiento con ARF ya que su proximidad a la piel parece aumentar el riesgo de sufrir quemaduras serias en la piel, de ahí que en algunos de los estudios los tumores seleccionados para el tratamiento estuvieran a una distancia mínima de 1 cm de la piel y del músculo pectoral. Además, de la localización del tumor otras características individuales como la composición del tejido, su vascularización, las condiciones inflamatorias o el contenido de grasa podrían afectar a la eficacia de la técnica.

La evidencia disponible no permite evaluar los efectos clínicos a largo plazo del tratamiento, esa carencia de información junto con el hecho de encontrar necrosis incompleta del tumor, hace que la ARF no pueda ser considerada un tratamiento suficiente para los tumores localizados de mama y en esta situación estaría justificada la radioterapia adyuvante. Si bien, esta radioterapia podría afectar al proceso de cicatrización tras la ARF (Gieringer *et al.*, 2011).

La ARF como tratamiento alternativo a la cirugía se ha realizado principalmente en pacientes con comorbilidades serias en los que no se recomendaba la cirugía; en estos casos la información disponible no permite su evaluación a largo plazo. En estudios clínicos aleatorizados en los que se han comparado ARF frente a cirugía en el tratamiento del carcinoma de hígado se han encontrado resultados contradictorios en su eficacia, así en el estudio realizado por Huang *et al.*, 2010 la cirugía presentó mejores resultados en términos de supervivencia global y de recidiva de la enfermedad que la ARF; mientras que en otros estudios no han encontrado diferencias significativas entre los dos tratamientos (Chen *et al.* 2006).

En general, la ARF produce necrosis en los tumores de mama localizados de pequeño tamaño aunque faltan estudios que muestren su eficacia y utilidad clínica en el tratamiento del cáncer de mama.

# Conclusiones

## **Eficacia:**

- Los estudios de viabilidad han mostrado que la ARF es una técnica eficaz para la destrucción de tumores de mama, principalmente los tumores ductales invasivos, de pequeño tamaño (<3 cm) unifocales y separados 1 cm de la piel y el músculo pectoral.
- No parece ser recomendable para el tratamiento de carcinomas lobulillares.
- No se puede valorar si la ARF de los tumores de mama es más, menos o igual de eficaz que las terapias establecidas.
- Los seguimientos realizados a los pacientes han sido cortos por lo que no se puede valorar la eficacia a largo plazo de la tecnología en estudio.

## **Seguridad:**

- La ARF se presenta como una técnica segura al no describirse efectos adversos graves asociados a ella. Aunque los tiempos de seguimiento son cortos y no se puede evaluar de manera adecuada su seguridad a largo plazo.

En general, la evidencia disponible de la tecnología hasta el momento es insuficiente para poder realizar una valoración clínica adecuada de la eficacia y seguridad de la ARF en el tratamiento de los tumores localizados de mama. Son necesarios estudios que comparen la ARF frente a la cirugía que es considerada el tratamiento de referencia. Estos estudios permitirían evaluar la eficacia y la seguridad de la nueva tecnología frente a la terapia actualmente en uso, y poder conocer su beneficio clínico real.



# Recomendaciones

Aunque los resultados son buenos y muestran la viabilidad y eficacia de la ARF en la destrucción de tumores de mama localizados de pequeño tamaño, la falta de estudios comparativos con un seguimiento a largo plazo no permite la recomendación de esta técnica fuera de un estudio clínico, especialmente cuando no se ha logrado demostrar de forma concluyente el beneficio de la técnica a largo plazo en términos de mortalidad, intervalo libre de enfermedad o recidiva frente a la cirugía conservadora. Son necesarios estudios clínicos aleatorizados que valoren la eficacia de la ARF frente a la cirugía.



# Referencias

Apesteuguía, L., Ovelar, A., Domínguez-Cunchillos, F., Alfaro, C., Trujillo, R., Sanz, M.A. *et al.* (2009). Ablación por radiofrecuencia de carcinomas de mama: resultados preliminares de un ensayo clínico. *Radiología*, 51, 591-600.

Athanassiou, E., Siotopoulou, D., Vamvakopoulos, N., Karasavvidou, F., Tzovaras, G., Tziastoudi, E. *et al.* (2009). The fat content of small primary breast cancer interferes with radiofrequency-induced thermal ablation. *European Surgical Research*, 42, 54-58.

Beistch, P.D., Shaitelman, S., Vicini, F.A. (2011). Accelerated partial breast irradiation. *Journal of Surgical Oncology*, 103, 362-368.

Bland, K.L., Gass, J., Klimberg, V.S. (2007). Radiofrequency, cryoablation, and other modalities for breast cancer ablation. *Surgical Clinics of North America*, 87, 539-550.

Blue Cross Blue Shield Association (2008). *Gene expression profiling for managing breast cancer treatment*. Chicago IL: Blue Cross Blue Shield Association (BCBS) 2005: 31.

Brkljacic, B., Cikara, I., Ivanac, G., Hrkac Pustahija, A. Zic, R., Stanec, Z. (2010). Ultrasound-guided bipolar radiofrequency ablation of breast cancer in inoperable patients: a pilot study. *Ultraschall in der Medizin*, 31, 156-162.

Burak, W.E., Agnese, D.M., Povoski, S.P., Yanssens, T.L., Bloom, K.J., Wakely, P.E. *et al.* (2003). Radiofrequency ablation of invasive breast carcinoma followed by delayed surgical excision. *Cancer*, 98, 1369-1376.

Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, Lin XJ, Lau WY. (2006). A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Annals of Surgery*, 243:321-8.

Coad, J.E., Orru, S., Spinelli, M., Klimberg, V.S., Rais, M. (2008). *Annals of Surgical Oncology*, 15, S2. P37.

De Miguel, C., Apesteuguía, L., Reparaz, B., Fernández, P., Azagra, A., Sanz Miguel, A. (2007). Radiofrequency ablation of invasive breast carcinomas. Results and problematic of histological study. *Virchows Archives*, 451, 199.

Estébanez Zarranz, J., Artozki Morras, E., Aguirreazaldegui García, L., Crespo Crespo, I., Bandrés Iruretagoyena, F., Sanz Jaka, J.P. (2009). Ablación del cáncer renal por radiofrecuencia. *Actas Urológicas Españolas*, 33, 35-42.

Fisher, B., Anderson, S., Bryant, J., Margolese, R., Deutsch, M., Fisher, E. *et al.* (2002). Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 16, 1233-1241.

Fornage, B.D., Sneige, N., Ross, M.I., Mirza, A.N., Kuerer H.N., Edeiken, B.S. *et al.* (2004). Small ( $\leq 2$  cm) breast cancer treated with US-guided radiofrequency ablation: feasibility study. *Radiology*, 231, 215-224.

Garbay, J-R., Mathieu, M-C., Lamuraglia, M., Lassau, N., Balleyguier, C., Rouzier, R. (2008). Radiofrequency thermal ablation of breast cancer local recurrence: a phase II clinical trial. *Annals of Surgical Oncology*, 15, 3222-3226.

Gazelle, G.S., Goldberg, S.N., Solbiati, L., Livraghi, T. (2000). Tumor ablation with radio-frequency energy. *Radiology*, 217, 633-646.

Gieringer M, Gosepath J, Naim R. (2011). Radiotherapy and wound healing: principles, management and prospects (Review). *Oncology Reports*, 26, 299-307.

Hayashi, A.H., Silver, S.F., van der Westhuizen, N.G., Donald, J.C., Parker, C., Fraser, S. *et al.* (2003). *The American journal of Surgery*, 185, 429-435.

Hayes, D.F. (2012). Tumor node metastasis (TNM) staging classification for breast cancer. En: Basow DS, editor. UpToDate. Waltham: UpToDate.

Head, J.F., Elliott, R.L. (2009). Stereotactic radiofrequency ablation: a minimally technique for nonpalpable breast cancer in postmenopausal patients. *Cancer Epidemiology*, 33, 300-305.

Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, Xu Y, Zeng Y. (2010). A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Annals of Surgery*, 252:903-12.

Hung, W.K., Mak, K.L., Ying, M., Chan, M. (2011). Radiofrequency ablation of breast cancer: a comparative study of two needle designs. *Breast Cancer*, 18, 124-128.

Imoto, S., Isaka, H., Sakemura, N., Ito, H., Imi, K. (2012). Phase II study on radiofrequency ablation for early breast cancer patients. *European Journal of Cancer*, 48, Supplement 1, S202.

- Imoto, S., Wada, N., Sakemura, N., Hasebe, T., Murata, Y. (2009). Feasibility study on radiofrequency ablation followed by partial mastectomy for stage I breast cancer patients. *The Breast*, 18, 130-134.
- Imoto, S., Isaka, H., Sakemura, N., Ito, H., Imi, K., Tasaki, E. (2010). Phase I and II Studies on radiofrequency ablation for early breast cancer patients. *European Journal of Cancer Supplements*, 8(3), 139.
- Izzo, F., Thomas, R., Delrio, P., Rinaldo, M., Vallone, P., DeChiara, A. *et al.* (2001). Radiofrequency ablation in patients with primary breast carcinoma. *Cancer*, 92, 2036-2044.
- Jeffrey, S.S., Birdwell, R.L., Ikeda, D.M., Daniel, B.L., Nowels, K.W., Dirbas, F.M. *et al.* (1999). Radiofrequency ablation of breast cancer: first report of an emerging technology. *Archives of Surgery*, 134, 1064-8.
- Jones, C.M., Pierre, K.B., Nicoud, I.B., Stain, S.C., Melvin III, W.V. (2006). Electrosurgery. *Current Surgery*, 63, 458-463.
- Khatri, V.P., McGrahan, J.P., Ramsamooj, R., Griffey, S., Brock, J., Cronan, M. *et al.* (2007). A phase II trial of image-guided radiofrequency ablation of small invasive breast carcinomas: use of saline-cooled tip electrode. *Annals of Surgical Oncology*, 14, 1644-1652.
- Kinoshita, T., Iwamoto, E., Tsuda, H., Seki, K. (2011). Radiofrequency ablation as local therapy for early breast carcinomas. *Breast Cancer*, 18, 10-17.
- Kinoshita, T., Tsuda, H., Hojo, T., Asaga, S., Suzuki, J., Jimbo, K. *et al.* (2012). Image-guided radiofrequency ablation in patients with primary breast carcinoma. A multicenter study of 40 patients. *European Journal of Cancer*, 48, S201.
- Kinoshita, T., Yamamoto, N., Fujisawa, T., Masuda, N., Hojo, T., Agoi, K. *et al.* (2009). A phase II trial of image-guided radiofrequency ablation of small breast carcinomas: results of a multicenter study in Japan. *Journal of Clinical Oncology*, ASCO Annual Meeting proceeding, 27, 15S:e1535.
- Klimberg, V.S., Boneti, C., Adkins, L., Smith, M., Siegel, E., Zharov, V., *et al.* (2011). Feasibility of percutaneous excision followed by ablation for local control in breast cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 18, 3079-3087.
- Klimberg, V.S., Kepple, J., Shafirstein, G., Adkins, L., Henry-Tillman, R., Youssef, E. *et al.* (2006). eRFA: Excision followed by RFA. A new technique to improve local control in breast cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 13, 1422-1433.

- Kontos, M., Felekouras, E., Fentiman, I. S. (2008). Radiofrequency ablation in the treatment of primary breast cancer: no surgical redundancies yet. *International Journal of Clinical Practice*, 62, 816-820.
- Kozima, S., Larrañaga, N., Ferrante, S., Claps, M.S., Lendoire, J., Imventarza, O. (2006). Ablación tumoral por radiofrecuencia. *RAR*, 70, 213-217.
- Kusama, M., Imamura, Y. (2009). Impacto f radiofrequency ablation therapy for breast cancer in nipple-areolar complex. *Journal of Clinical Oncology*, 27, suppl: e11511.
- Llanos Méndez, A. y Villegas Portero, R. (2008). *Ablación por radiofrecuencia de tumores de mama*. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
- Manenti, G., Bolacci, F., Perretta, T., Cossu, E., Pistolese, C.A., Buonomo, O.C. et al. (2009). Small breast cancers: In vivo percutaneous US-guided radiofrequency ablation with dedicated Cool-Tip radiofrequency system. *Radiology*, 251, 339-346.
- Manenti, G., Perretta, T, Cossu, E., Contino, G., Gioia, A., Bonanno, E. et al. (2007). Radiofrequency ablation versus cryoablation of small breast cancer with dedicated probes. Initial clinical experience. *Breast Cancer Research and Treatment*, 106, Supplement 1, S275.
- Marchionni, L., Wilson, R.F., Marinopoulos, S.S., Wolff, A.C., Parmigiani, G., Bass, E.B et al. (2008). *Impact of gene expression profiling tests on breast cancer outcomes*. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2008:230.
- Marcy, P-Y., Magné, N., Castadot, P., Bailet, C., Namer, M. (2007). Ultrasound-guided percutaneous radiofrequency ablation in elderly breast cancer patients: preliminary institutional experience. *British Journal of Radiology*, 80, 267-273.
- Medina-Franco, H., Soto-Germes, S., Ulloa-Gómez, J.L., Romero-Trejo, C., Uribe, N., Ramírez-Alvarado, C.A. et al. (2008). Radiofrequency ablation of invasive breast carcinomas: a phase II trial. *Annals of Surgical Oncology*, 15, 1689-1695.
- Moto, S., Osaka, H., Sakemura, N., Ito, H., Imi, K., Tazaki, E. (2011). Phase II study on radiofrequency ablation for early breast cancer patients. *Breast*, 20, supplement 1, S54-S55.
- Motoyoshi, A., Noguchi, M., Erashi, M., Zen, Y., Fujii, H. (2010). Histopathological and immunohistochemical evaluations of breast cancer treated with radiofrequency ablation. *Journal of Surgical Oncology*, 102, 385-391.

- Nagashima, T., Sakakibara, M., Sangai, T., Kazama, T., Fujimoto, H., Miyazaki, M. (2009). Surrounding rim formation and reduction in size after radiofrequency ablation for primary breast cancer. *Japanese Journal of Radiology*, 27, 197-204.
- Noguchi, M., Earashi, M., Fujii, H., Yokoyama, K., Harada, K-I, Tsuneyama, K. (2006). Radiofrequency ablation of small breast cancer followed by surgical resection. *Journal of Surgical Oncology*, 93, 120-128.
- Noguchi, M., Earashi, M., Motoyoshi, A. (2009). Radiofrequency ablation treatment for small breast cancer. *Cancer Research*, 69, supplement 1, abstract number 5155.
- Ocón Hernández, O., Fernández Cabrera, M.F., Pérez Vicente, S., Dávila Arias, C., Expósito Hernández, J., Olea Serrano, N. (2010). Supervivencia en cáncer de mama tras 10 años de seguimiento en las provincias de Granada y Almería. *Revista Española de Salud Pública*, 84, 705-715.
- Ohtani, S., Higaki, K., Itoh, M., Araki, Y., Takada, S., Matsuura, H. *et al.* (2009). Radiofrequency ablation of early breast cancer followed by delayed surgical resection. *Breast*, 18, Supplement 1, S48.
- Ohtani, S., Kochi, M., Ito, M., Higaki, K., Takada, S., Matsuura, H. *et al.* (2011). Radiofrequency ablation of early breast cancer followed by delayed surgical resection. A promising alternative to breast-conserving surgery. *The Breast*, 20, 431-436.
- Shoji, O., Takeshi, T., Toshiya, B, Tastuya, Y., Yositaka, O. (2006). Radiofrequency ablation therapy for breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 100, Supplement 1, S290.
- Oura, S., Tamaki, T, Hirai, I., Yoshimasu, T., Ohta, F., Nakamura, R. *et al.* (2007). Radiofrequency ablation therapy in patients with breast cancers two centimeters or less in size. *Breast cancer*, 14, 48-54.
- Oura, S., Tamaki, T, Yoshimasu, T., Ohta, F. (2007). Radiofrequency ablation therapy for breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 106, Supplement 1, S191.
- Oura, S., Tamaki, T, Yoshimasu, T., Ohta, F., Hirai, I., Naito, K. *et al.* (2009). Radiofrequency ablation therapy: results in 100 patients with breast cancer. *Cancer Research*, 69, Supplement 1, Abstract number 5153.
- Palussière, J., Henriques, C., Mauriac, L., Asad-Syed, M., Valentin, F., Brouste, V. *et al.* (2012). Radiofrequency ablation as a substitute for surgery in elderly patients with nonresected breast cancer: pilot study with long-term outcomes. *Radiology*, 264, 597-605.

Pereira, P.L., Trübenbach, J., Schenk, M., Subke, J., Kroeber, S., Schaefer, I. *et al.* (2004). Radiofrequency ablation: in vivo comparison of four commercially available devices in pig livers. *Radiology*, 232, 482-490.

Rubio, I.T., Landolfi, S., Kylstra, J.K., Klimberg, V.S., Coad, J.E. (2009). Radiofrequency ablation of breast cancer lumpectomy cavities-a technique intended to increase negative margins after breast conservation surgery. From benchtop to clinical use. *Cancer Research*, 69, supplement 1, abstract number 4136.

Rubio, I.T., Landolfi, S., Molla, M., Cortadellas, T., Cortes, J., Xercavins, J. *et al.* (2012). Excision of breast cancer followed by radiofrequency ablation of margins decrease the need for a second surgery for close or positive margins. *European Journal of Cancer*, 48, Supplement 1, S197.

Seenu, V., Malankar, D.P., Thulkar, S., Sharma, S., Rath, G.K., Julka, P.K. *et al.* (2007). Evaluation of efficacy of radiofrequency ablation of primary tumor in early breast cancer. *The FASEB Journal*, 21, A383.

Seki, K., Tsuda, H., Iwamoto, E., Kinoshita, T. (2011). Histopathological effect of radiofrequency ablation therapy for primary breast cancer, with special reference to changes in cancer cells and stromal structure and comparison with enzyme histochemistry. *Breast cancer*, 18, 18-23.

Soerjomataram, I., Louwman, M.W., Ribot, J.G., Roukema, J.A., Coebergh, J.W. (2008). An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 107, 309-330.

Susini, T., Nori, J., Olivieri, S., Livi, L., Bianchi, S., Mangialavori, G. *et al.* (2007). Radiofrequency ablation for minimally invasive treatment of breast carcinoma. A pilot study in elderly inoperable patients. *Gynecologic Oncology*, 104, 304-310.

Tzoracoleftherakis, E., Sdralis, E., Maroulis, J., Ravazoula, P. (2009). Radiofrequency ablation in breast cancer. *Cancer Research*, 69 suppl.3, abstract 2106.

van der Ploeg, I.M.C., van Esser, S., van den Bosch, M.A.A.J., Mali, W.P.Th.M., van Diest, P.J., Borel Rinkes, I.H.M. *et al.* (2007). Radiofrequency ablation for breast cancer: a review of the literature. *European Journal of Surgical Oncology*, 33, 673-677.

Veronesi, U., Cascinelli, N., Mariani, L., Greco, M., Saccozzi, R., Luini, A. *et al.* (2002). Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, 16, 1227-1232.

Wang, K., Advincula, A.P. (2007). "Current thoughts" in electrosurgery. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 97, 245-250.

Wiskell, H., Löfgren, L., Schässburger, K-U., Grundström, H., Janicijevic, M., Lagerstedt, U. *et al.* (2010). Feasibility study on the treatment of small breast carcinoma using percutaneous US-guided preferential radiofrequency ablation (PRFA). *The Breast*, 19, 219-225.

Yamamoto, N., Fujimoto, H., Nakamura, R., Arai, M., Yoshii, A., Kaji, S. *et al.* (2011). 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*, 18, 3-9.

Zhao, Z., & Wu, F. (2010). Minimally-invasive thermal ablation of early-stage breast cancer: A systemic review. *Ejso*, 36, 1149–1155 ST – Minimally–invasive thermal ablatio. doi:10.1016/j.ejso.2010.09.012.



# Anexos

## Anexo 1: Estrategias de búsqueda

### Ovid-MEDLINE

(sin límite inferior de fecha hasta 15 de Junio de 2012)

1. exp Breast Neoplasms/su, th [Surgery, Therapy]
2. (breast adj (cancer or neoplasm? or tumor? or tumour? or carcino\*)).ti,ab.
3. 1 or 2
4. Catheter Ablation/
5. (radiofreq?ency adj ablation).ti,ab.
6. 4 or 5
7. 3 and 6
8. (effect\* or outcome? or study or trial or assessment).ti.
9. limit 7 to (clinical trial, all or comparative study or meta analysis or multicenter study)
10. (prospective\* or retrospective\*).sh.
11. Evidence-Based Medicine/
12. research support\*.pt.
13. 8 or 10 or 11 or 12
14. 7 and 13
15. 9 or 14

### EMBASE

(sin límite inferior de fecha hasta 15 de Junio de 2012)

1. exp breast cancer/ or breast tumor/
2. (breast adj (cancer or neoplasm? or tumor? or tumour? or carcino\*)).ti,ab.
3. 1 or 2

4. catheter ablation/ or radiofrequency ablation/
5. (radiofreq?ency adj ablation).ti,ab.
6. 4 or 5
7. 3 and 6
8. limit 7 to exclude medline journals

**SCI-Expanded**

(desde el 2006 hasta 15 de Junio de 2012)

1. Title=(ablation) AND Title=((breast and (cancer or neoplasm\* or tumor\* or tumour\* or carcino\*)))
2. TI=radiofreq\* OR TS=radiofrequency
3. 1 and 2

## Anexo 2: Poblaciones y protocolos de ARF de los estudios

Tabla 10: Características de las poblaciones y protocolos de los estudios incluidos en el informe sobre ARF seguida de cirugía conservadora				
Referencia	N	Población	Electrodo	Protocolo ARF
<b>Jeffrey et al. 1999</b>	5	Cáncer ductal grado III Tumores >5 cm 3/5 pacientes quimioterapia preoperatoria	Ø 2 cm LeVeen®	Algoritmo en dos periodos sin pasar de 30 min en total el tratamiento. 1 <sup>er</sup> periodo: 12-15W potencia inicial y a los 10' aumento de la potencia de forma gradual en intervalos de 5W hasta un aumento rápido de la impedancia ("break"). 2 <sup>o</sup> periodo: potencia inicial 75% de la máxima del 1 <sup>er</sup> periodo y a los 10' de tratamiento aumento gradual en intervalos de 5W hasta un máximo de 60W.
<b>Izzo et al. 2001</b>	26	Edad: 37-78 años Cáncer grado I y II 66% ductal invasivo 23% lobulillar invasivo 11% tubular Tumores <3 cm Distancia tumor a la piel >1cm 27% afectación ganglios axilares	Ø 2, 3 y 3,5 cm LeVeen®	Algoritmo de dos fases: 1 <sup>a</sup> fase: 10W potencia inicial durante 2' y aumento de la potencia de forma gradual en intervalos de 5W/min hasta un aumento rápido de la impedancia y caída de la potencia a 10W ("roll-off"). 30 s de pausa. 2 <sup>a</sup> fase: 10W potencia inicial durante 2' y aumento de la potencia de forma gradual 5W/min hasta un aumento rápido de la impedancia y es imposible aumentar potencia manualmente.

EC fase I: estudio de viabilidad o seguridad; EC fase I/II: estudio de seguridad y eficacia; nd: No descrito; HER2 receptor del factor de crecimiento epidérmico; \* comunicación a congreso.

Tabla 10: Características de las poblaciones y protocolos de los estudios incluidos en el informe sobre ARF seguida de cirugía conservadora. Continuación				
Referencia	N	Población	Electrodo	Protocolo ARF
<b>Hayashi et al. 2003</b>	22	Edad: >60 años (60-80) Cáncer grado I, II y III 77% ductal 9% lobulillar 14% otros Tumores <3 cm Distancia tumor a la piel >1 cm 23% afectación ganglios axilares 95% receptor estrógeno + 14% con cáncer de mama contralateral previo	Starburst®	Potencia de 20W, temperatura hasta 95°C y tiempo de ablación 15 min.
<b>Burak et al. 2003</b>	10	Edad: 37-67 años Cáncer de mama invasivo Tumores <2 cm (0,8-1,6)	"2 cm array probe" (sonda múltiple de 2cm)	Algoritmo en dos periodos sin pasar de 30 min en total el tratamiento. 1 <sup>er</sup> periodo: 10 W potencia inicial y aumento de la potencia de forma gradual en intervalos de 5W/2 min hasta un aumento rápido de la impedancia o 60 W de potencia. 2 <sup>o</sup> periodo: repetición del 1 <sup>er</sup> periodo.

EC fase I: estudio de viabilidad o seguridad; EC fase I/II: estudio de seguridad y eficacia; nd: No descrito; HER2 receptor del factor de crecimiento epidérmico; \* comunicación a congreso.

**Tabla 10: Características de las poblaciones y protocolos de los estudios incluidos en el informe sobre ARF seguida de cirugía conservadora. Continuación**

Referencia	N	Población	Electrodo	Protocolo ARF
<b>Fornage et al. 2004</b>	20	Edad: 38-80años Cáncer de mama invasivo 19 ductales 2 lobulillares 2 pac T2N0M0 , resto T1N0M0 2 pac quimioterapia previa Tumores ≤2 cm 80% pacientes sin afectación de ganglios axilares	Starburst®	Ablación de 1 tumor a 90°C resto a 95°C. En los primeros 10 tumores la potencia inicial fue de 15 W y en el resto fue 20 W hasta alcanzar la temperatura de ablación, se mantuvo dicha temperatura durante 15 min en todos los casos.
<b>Noguchi et al. 2006</b>	10	Edad: 33-70años Cáncer ductal: 7 invasivos y 3 no-invasivos Tumores ≤2 cm (0,5-2,0) Sin quimioterapia previa Diferentes condiciones de ER y PgR Todos sin afectación de ganglios axilares	Starburst XL®	30-50 ml de solución de glucosa 5% en algunos pacientes. Potencia inicial de 20 W que se incrementó hasta alcanzar una temperatura de 95°C , tiempo de ablación de 15 min a 95°C.
<b>Khatri et al. 2007</b>	17	Edad: 39-83años 14 ductales infiltrantes 1 lobulillar infiltrante Tumores ≤1,5 cm (0,8-1,5) Sin quimioterapia previa Todos sin afectación de ganglios axilares	Cool-tip™ con perfusión de solución salina	Algoritmo de dos fases: 1ª fase: 10W potencia inicial y aumento de la potencia de forma gradual en intervalos de 5W/min hasta una potencia máxima de 55W dejando esta potencia hasta llegar a "roll-off". 30 s de pausa. 2ª fase: potencia inicial 75% de la máxima del 1er periodo hasta un segundo "roll-off".

EC fase I: estudio de viabilidad o seguridad; EC fase I/II: estudio de seguridad y eficacia; nd: No descrito; HER2 receptor del factor de crecimiento epidérmico; \* comunicación a congreso.

Tabla 10: Características de las poblaciones y protocolos de los estudios incluidos en el informe sobre ARF seguida de cirugía conservadora. Continuación				
Referencia	N	Población	Electrodo	Protocolo ARF
<b>Seenu et al. 2007*</b>	19	Tumores <3 cm (1-3,5 cm) Diagnosticados por FNAC ( <i>fine needle aspiration cytology</i> )	nd	nd
<b>Garbay et al. 2008</b>	10	Edad: > 18 años Tumores recurrentes Cáncer ductal: 9 invasivos y 1 <i>in situ</i> Grado I,II y III Sin quimioterapia previa	LeVeen® Ø 2 y 3 cm	Algoritmo de dos fases: 1ª fase: 10-40 W potencia inicial durante 2', y aumento de la potencia de forma gradual en intervalos de 5W/min hasta un aumento rápido de la impedancia y caída de la potencia a 10W. 30 s de pausa. 2ª fase: 10W potencia inicial durante 2', y aumento de la potencia de forma gradual 5W/min hasta un aumento rápido de la impedancia y es imposible aumentar potencia manualmente.
<b>Medina-Franco et al. 2008</b>	25	Edad: > 18 años (42-89) Tumores ≤4 cm (0,9-3,8) 84% Carcinoma ductal infiltrante 8% carcinoma lobulillar infiltrante 12% afectación palpable de ganglios axilares 64% afectación ganglio centinela Sin quimioterapia previa	Cool-tip™ con perfusión de solución salina	3 ciclos de 3 min con una potencia inicial de 30 W; aumento de la potencia en incrementos de 5 W hasta una potencia de 50 W.

EC fase I: estudio de viabilidad o seguridad; EC fase II/III: estudio de seguridad y eficacia; nd: No descrito; HER2 receptor del factor de crecimiento epidérmico; \* comunicación a congreso.

**Tabla 10: Características de las poblaciones y protocolos de los estudios incluidos en el informe sobre ARF seguida de cirugía conservadora.** Continuación

Referencia	N	Población	Electrodo	Protocolo ARF
<b>Apesteguiá et al 2009</b>	35	Edad: 44-79 años Carcinoma infiltrante de mama: 33 ductales y 2 lobulillares Grado I, II y III Tumores <2 cm (1,8-3,0) Tumores a 1cm de la piel y de la pared torácica Sin quimioterapia neoadyuvante No recurrente	LeVeen® Ø 2 y 3 cm	Algoritmo de dos fases: 1ª fase: 5 ó 10W potencia inicial (electrodos de 2 y 3 cm) y aumento de la potencia de forma gradual en intervalos de 5W/2 min hasta un aumento brusco de la impedancia (>250 Ω ) y caída de la potencia. Esta fase varía entre 5 y 25 min. 30 s de pausa. 2ª fase: 5-10W potencia inicial aumento de la potencia de forma gradual 5W/2min hasta un aumento de la impedancia >250 Ω y es imposible aumentar potencia manualmente. Esta fase es más breve que la primera.
<b>Athanassiou et al. 2009</b>	10	Edad: 41-76 años Tumores primarios palpables Tumores <3 cm (1,8-3,0)	Cool-tip™	nd Sistema de ablación controlando la impedancia. Rango de impedancia: 100-390 Ω. Rango tª ablación: 55-96°C. Rango de potencia: 45-120 W.
<b>Head et al. 2009</b>	5	Edad: 70-80 años (post-menopáusicas) 4 carcinomas ductales invasivos 1 carcinoma ductal <i>in situ</i> Tumores 0,8-1,2 cm Receptor estrógeno (ER+) Tumores a 1cm de la piel y de la pared torácica	Starburst®	20 min a una temperatura media de 75°C.

EC fase I: estudio de viabilidad o seguridad; EC fase I/II: estudio de seguridad y eficacia; nd: No descrito; HER2 receptor del factor de crecimiento epidérmico; \* comunicación a congreso.

Tabla 10: Características de las poblaciones y protocolos de los estudios incluidos en el informe sobre ARF seguida de cirugía conservadora. Continuación				
Referencia	N	Población	Electrodo	Protocolo ARF
<b>Manenti et al. 2009</b>	34	Edad: 42-62 años Carcinoma ductal invasivo Tumores ≤2 cm Tumores a 1cm de la piel y de la pared torácica	Cool-tip™	Incremento de la potencia en intervalos de 10 W / 5 min hasta alcanzar una 1ª de 90 °C , tiempo de ablación de 12 min a 90 °C.
<b>Imoto et al. 2009</b>	30	Edad: 38-76 años 26 carcinomas ductales invasivos 2 carcinoma ductal <i>in situ</i> 2 otro tipo Tumores ≤2 cm (0,9-2,4) Diferentes condiciones de receptores hormonales (ER y PR) y HER2.	LeVeen®	20-40 ml de solución de glucosa 5% Algoritmo de dos fases: 1ª fase: 10W potencia inicial 2' y aumento de la potencia de forma gradual en intervalos de 5W/ min hasta "roll-off". Si no ocurría el fenómeno al 80 W durante 1 in, se mantenía la potencia a 80 W hasta "roll-off". 30 s de pausa. 2ª fase: 10W 1' y aumento de la potencia igual que en la 1ª fase.
<b>Tzorcoletherakis et al. 2009*</b>	20	Cáncer de mama Tumores 2,07±0,914 cm	Cool-tip™	Hasta una impedancia d 150 Ω
<b>Kusama e Imanura, 2009*</b>	30	Cáncer en el área de la areola-pezones ( Tis:4, T1:18, T2:8)	Cool-tip™	10-20 ml de solución de glucosa 5% y RF hasta la vaporización total de la humedad del tumor. Media de 4,3 sesiones de RF.

EC fase I: estudio de viabilidad o seguridad; EC fase I/II: estudio de seguridad y eficacia; nd: No descrito; HER2 receptor del factor de crecimiento epidérmico; \* comunicación a congreso.

Tabla 10: Características de las poblaciones y protocolos de los estudios incluidos en el informe sobre ARF seguida de cirugía conservadora. Continuación				
Referencia	N	Población	Electrodo	Protocolo ARF
<b>Motoyoshi et al. 2010</b>	34	Edad: 22-78 años 30 carcinoma ductal invasivo 3 carcinoma ductal no invasivo 1 Carcinoma mucinoso Tumores ≤2 cm (0,5-2,1) Diferentes condiciones de receptores hormonales (ER y PR) y HER2.	Starburst®	30-50 ml de solución de glucosa 5% en algunos paciente. Potencia inicial de 20 W que se incrementó hasta alcanzar una temperatura de 95°C, tiempo de ablación de 15 min a 95°C.
<b>Wiksell et al. 2010</b>	33	Edad: 46-83 años 26 carcinomas ductales 2 carcinomas lobulillares 1 Carcinoma mucinoso 1 Carcinoma tubular Tumores ≤1,6 cm (0,6-1,8) Sin radio y quimioterapia previa	Prototipo NeoDynamics AB	10 min a 85°C.

EC fase I: estudio de viabilidad o seguridad; EC fase I/II: estudio de seguridad y eficacia; nd: No descrito; HER2 receptor del factor de crecimiento epidérmico; \* comunicación a congreso.

Tabla 10: Características de las poblaciones y protocolos de los estudios incluidos en el informe sobre ARF seguida de cirugía conservadora. Continuación				
Referencia	N	Población	Electrodo	Protocolo ARF
<b>Kinoshita et al. 2011</b>	50	Edad: 36-82 años 43 carcinoma ductal invasivo 1 Tis 34 T1 14 T2 Tumores ≤3 cm (0,5-3,0)	2 cm Cool-tip™ con perfusión de solución salina	20-40 ml de solución de glucosa 5% Algoritmo de dos fases: 1ª fase: 10 W potencia inicial y aumento de la potencia de forma gradual en intervalos de 5 W/min hasta una potencia máxima de 55 W dejando esta potencia hasta llegar a "roll-off". 30-60 s de pausa. 2ª fase: potencia inicial 75% de la máxima del 1º periodo hasta un segundo "roll-off".
<b>Hung et al. 2011</b>	20	Cáncer de mama invasivo unifocal Tumores ≤2 cm	Cool-tip™ con perfusión de solución salina / LeVeen®	LeVeen® 10W potencia inicial y aumento de la potencia en intervalos de 5W/2min hasta llegar a "roll-off". 1 min de pausa. repetición del proceso. Cool-tip™ Protocolo ablación no descrito. Tiempo ablación 12 min.

EC fase I: estudio de viabilidad o seguridad; EC fase II/III: estudio de seguridad y eficacia; nd: No descrito; HER2 receptor del factor de crecimiento epidérmico; \* comunicación a congreso.

Tabla 10: Características de las poblaciones y protocolos de los estudios incluidos en el informe sobre ARF seguida de cirugía conservadora. Continuación				
Referencia	N	Población	Electrodo	Protocolo ARF
Ohtani <i>et al.</i> 2011	41	Edad: 38-92 años 36 carcinoma ductal invasivo 5 carcinoma ductal no invasivo T1 , T2, T3	3 cm Cool-tip™	Solución de glucosa 5% RF fue aplicada en una sola vez no excediendo los 15 min. Potencia inicial de 5 W que se incrementó en intervalos de 10 W/min. asta un incremento rápido de la impedancia (roll-off).
Kinoshita <i>et al.</i> 2012*	40	Cáncer de mama invasivo T1 , T2 Tumores <2 cm	nd	nd Tiempo medio de ablación 12 min. Potencia media de ablación 80 W.

EC fase I: estudio de viabilidad o seguridad; EC fase I/II: estudio de seguridad y eficacia; nd: No descrito; HER2 receptor del factor de crecimiento epidérmico; \* comunicación a congreso.

**Tabla 11: Características de las poblaciones y protocolos de los estudios incluidos en el informe sobre ARF como tratamiento alternativo a la cirugía.**

Referencia	N	Población	Electrodo	Protocolo ARF
<b>Marcy et al. 2007</b>	4pac/ 5 tumores	Edad: > 70 años 4 tumores ductales 1 tumor lobulillar Distancia a la piel: 8-20 mm Tamaño tumor: 1,8-2,3 cm	Electrodo 1,5mmx1,1 mm de punta no aislada con perfusión de solución salina (0,9% NaCl)	30 W, 500 kHz durante 12 min.
<b>Susini et al. 2007</b>	3	Edad > 75 años Tumores unifocales Distancia a la piel > 10 mm Tamaño tumor < 2 cm	Cool-tip	480 kHz 90°C 8-12 min.
<b>Oura et al. 2007a</b>	51	Cáncer ductal in situ 7 pac Cáncer ductal invasivo 42 pac Cáncer lobulillar invasivo 2 pac Cáncer tubular 1 pac 9 pac con nódulos con patología positiva Tamaño medio 1,3 cm (0,5-2,0 cm)	Cool-tip	5 W iniciales con incrementos de 10 W/min hasta una impedancia de 20 ohms.

EC fase I: estudio de viabilidad o seguridad; EC fase I/II: estudio de seguridad y eficacia; Pac: paciente \* comunicación a congreso ER Receptor de estrógeno.

Tabla 11: Características de las poblaciones y protocolos de los estudios incluidos en el informe sobre ARF como tratamiento alternativo a la cirugía. Continuación				
Referencia	N	Población	Electrodo	Protocolo ARF
<b>Nagashima et al. 2009</b>	17	Edad: 47-71 años Carcinoma ductal invasivo y 1 carcinoma apocrino 12 pac RE positivo 3 pac HER2 3 ganglios centinela positivos Tamaño tumor 6-18 mm Sin quimioterapia previa	Cool-tip	Glucosa 5% 5 W iniciales con incrementos de 10 W/min hasta un aumento rápido de la impedancia ("break"). 50-125 W. Tiempo 6,5-17 min. Temperatura 61-99°C.
<b>Brkljacic et al. 2010</b>	6	Edad: 63-85 años Con comorbilidades Inoperables Carcinoma ductales invasivos T1-2N0M0 grado I o II ER positivo Tamaño tumor 1,0-2,7 cm	Aplicador de RF bipolar de 2 cm con perfusión de solución salina (0,9% de NaCl).	Potencia de 20-35W. Tiempo de ablación 15-30 min con una aplicación máxima de 16-30 KJ. En cada caso el tiempo y potencia fue ajustado según las condiciones específicas de cada paciente.

EC fase I: estudio de viabilidad o seguridad; EC fase II/III: estudio de seguridad y eficacia; Pac: paciente \* comunicación a congreso ER Receptor de estrógeno.

Tabla 11: Características de las poblaciones y protocolos de los estudios incluidos en el informe sobre ARF como tratamiento alternativo a la cirugía. Continuación				
Referencia	N	Población	Electrodo	Protocolo ARF
<b>Yamamoto et al. 2011</b>	29	Edad: 38-78 años Carcinoma ductal invasivo 7 con metástasis en ganglios axilares Tamaño tumor $\leq 2$ cm (5-19 mm)	Cool-tip	20-40 ml glucosa 5% 5 W iniciales con incrementos de 10 W/min hasta un aumento rápido de la impedancia ("break") Impedancia 99-260 $\Omega$ Tiempo 6-20 min Temperatura 48-85 $^{\circ}$ C
<b>Imoto et al. 2012*</b>	16	T1 y ganglio centinela negativo	LeVeen	Izzo et al. 2001
<b>Palussière et al. 2012</b>	21	Edad: 70-88 años Carcinoma ductal invasivo 17 pac Carcinoma lobulillar invasivo 3 pac Carcinoma mucinoso 1 pac Tumores hormonodependientes con 6 meses de terapia hormonal previa Tamaño tumor < 3cm Distancia a la piel > 10 mm	LeVeen	10W potencia inicial durante 2 min y aumento de la potencia en intervalos de 5W/2min hasta "roll-off". Si éste ocurría antes de 15 min se realizaba un segundo tratamiento usando el 50% de la potencia máxima usada previamente hasta un segundo incremento de la impedancia.

EC fase I: estudio de viabilidad o seguridad; EC fase II/III: estudio de seguridad y eficacia; Pac: paciente; \* comunicación a congreso ER Receptor de estrógeno.

Tabla 12: Características de las poblaciones y protocolos de los estudios incluidos en el informe sobre ARF de la cavidad tumoral tras extirpación de la lesión				
Referencia	N	Población	Electrodo	Protocolo ARF
<b>Klimberg et al. 2006</b>	41	Edad: 37-89 años Tamaño tumor 0,1-4 cm 9 carcinomas ductales <i>in situ</i> 27 carcinomas ductales invasivos 4 carcinomas lobulillares	Starburst XL	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 100°C durante 15 min</li> <li>- Si la 1ª a los 30 s era &lt;55°C se aplicaba de nuevo la RF durante 3 min.</li> </ul>
<b>Klimberg et al. 2011</b>	31	Edad: 18-90 años Cáncer ductal unicéntrico invasivo Tamaño ≤ 1,5cm > 1 cm del tumor a la piel ≤ 1 cm enfermedad residual	Starburst XL	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Incremento gradual de la temperatura durante 1-2 min hasta llegar a los 100°C</li> <li>- 100°C durante 15 min.</li> </ul>
<b>Rubio et al. 2012*</b>	20	Edad: 46-76 años Cáncer ductal invasivo grado I Tamaño medio tumor 1,47cm (0,4-2,8 cm)	nd	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 100°C durante 15 min.</li> </ul>

EC fase I: estudio de viabilidad o seguridad; EC fase I/II: estudio de seguridad y eficacia; nd: no descrito; \* comunicación a congreso.



