

ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA DE LOS ESTADIOS INICIALES DE LOS CARCINOMAS INVASORES DE MAMA

Dra. Kelly Hunt *

Transcripción de la videograbación de la conferencia

Rev Arg Mastol 2003; 22(77):356-362

Hoy les quiero hablar acerca de la ablación por radiofrecuencia en el tratamiento del carcinoma de mama. Esta tecnología no es nueva, ha sido utilizada para el tratamiento de otros tumores durante muchos años. Creo que en el tratamiento del cáncer de mama esto es ciertamente nuevo y debe ser investigado en cuanto a su eficacia y toxicidad potencial.

Voy a describir los resultados iniciales del Centro de Cáncer M. D. Anderson, y también voy a describir algunos datos publicados disponibles en la literatura.

El tema de la utilización del calor o la hipertermia para el tratamiento del cáncer, ha sido realizado durante muchísimo tiempo, por ejemplo, con calentamiento de aceites, ceras, colocando extremidades en cámaras calentadas. Pero el tema del término de ablación por radiofrecuencia o ARF es nuevo, por lo cual voy a describir la técnica para ustedes.

Evaluamos esto en el estadio inicial del carcinoma de mama. El algoritmo que se utiliza para el tratamiento del carcinoma de mama inicial, es considerar pacientes para cirugía conservadora o para la mastectomía. Con la cirugía conservadora o con la mastectomía hacemos estadifi-

cación axilar. Hacemos también tratamiento radiante en conservación mamaria, mientras que esto no se utiliza en la mastectomía. En mastectomía consideramos a las pacientes para cirugía reconstructiva.

Considerando el uso de la ablación por radiofrecuencia en el carcinoma de mama, ésta es la población de pacientes a la cual apuntamos nosotros. Aquellas que consideramos buenas candidatas para buena preservación de la mama; ésta es la técnica.

En el Cuadro 1 vemos algunos datos del Centro de Cáncer M. D. Anderson con estadios no avanzados. Hemos evaluado 1.700 pacientes tratadas con conservación mamaria y hemos encontrado que para la enfermedad de estadio temprano, la gran mayoría (más del 75%) de las pacientes no desarrollarán recurrencia en el cáncer o enfermedad metastásica, con el seguimiento a largo plazo. Este grupo de pacientes desarrollarán recurrencia, 13% enfermedad sistémica sola y luego 11% de las pacientes, desarrollaron recurrencia regional. Acá tenemos recurrencia local-regional con enfermedad sistémica al mismo tiempo y 6% recurrencia local-regional, ya sea en la mama o en los ganglios linfáticos regionales.

* Profesora Asociada de Cirugía. Jefa de la Sección Cirugía Mamaria, Departamento de Cirugía Oncológica. Instituto M. D. Anderson, Houston, Universidad de Texas, EE.UU.



Cuadro 1

Estamos evaluando esta técnica de ablación por radiofrecuencia para intentar tratar pacientes de forma conservadora. Entonces, esperaremos que estas sean las tasas de recurrencia que aparezcan si se utiliza esta técnica para reemplazar la mastectomía segmentaria o la tumorectomía. Comparamos la técnica del tratamiento conservador mamario *versus* mastectomía y evaluamos la sobrevida. El Cuadro 2 tiene todos los estudios *randomizados* contemporáneos, la tasa de supervivencia es equivalente, cuando vemos miles y miles de pacientes en cualquier grupo, conservación o mastectomía, la sobrevida es equivalente.

Entonces, creo que es bastante seguro decir que nuestras terapias locales, cuando se seleccionan adecuadamente, no deberían influenciar la sobrevida de las pacientes o llevar a su muerte. En general, esto es lo que esperamos cuando realizamos tratamiento conservador.

Ahora el abordaje nuevo en medicina, especialmente en cirugía mamaria, detecta pequeños tumores; y cuanto más pequeños son estos tumores, menos probablemente necesitemos una técnica agresiva. Esto es algo adonde podría ingre-

CONSERVACIÓN *VERSUS* MASTECTOMÍA
Sobrevida (muertes)

Conservación	Mastectomía
555/2.423 22,9%	565/2.468 22,9%
(Estudios <i>randomizados</i> actuales)	

Cuadro 2

sar la ablación por radiofrecuencia. En muchos casos estamos detectando tumores en la mama muy pequeños, podemos diagnosticarlos sin escisión quirúrgica.

En el M. D. Anderson éste es nuestro abordaje, una biopsia con aguja fina para diagnosticar. Antes utilizábamos aspiración con aguja fina, pero actualmente hacemos una biopsia con aguja para obtener la histología del tejido y continuar con una cirugía definitiva, sin necesitar otro procedimiento diagnóstico. Luego podemos hacer tratamiento mínimamente invasivo. Muchas pacientes con biopsia de ganglio centinela o mastectomía segmentaria, dejan el hospital el mismo día (se le da el alta el mismo día) con o sin drenaje, con una pequeña tela adhesiva; y esto tiene un resultado cosmético mucho mejor.

Pasemos a hablar ahora acerca de la posibilidad del uso de la ablación por radiofrecuencia u otras técnicas percutáneas de ablación para cáncer de mama. En el M. D. Anderson investigamos la ablación por radiofrecuencia, como una herramienta posible para la ablación primaria de tumores. Pero no nos "casamos" digamos, con esta técnica. Creo que hay muchas otras técnicas que han sido exploradas, algunas pueden ser buenas. Staren habla mucho de la criocirugía; hemos utilizado la criocirugía para la ablación de fibroadenomas, especialmente en pacientes que tienen fibroadenomas recurrentes y no desean tener escisiones reiteradas. Tenemos la terapia intersticial con láser, reportada por un par de grupos; tratamiento con microondas. Luego,

ablación por radiofrecuencia, que es el más evaluado por diferentes grupos de investigadores.

Como mencioné anteriormente, la técnica de ablación por radiofrecuencia utiliza una corriente alterna de alta frecuencia a 400 KHz. Entonces el electrodo que se inserta dentro del tejido no es una fuente de calor per se, sino que causa un calentamiento por fricción de los iones en el tejido circundante, lo cual genera hipertermia. La hipertermia genera necrosis y muerte tisular.

La ablación por radiofrecuencia ha sido utilizada en muchos otros lugares. En el M. D. Anderson, Steven Curly tiene una experiencia actualmente muy importante en la ablación por radiofrecuencia, para el tratamiento de tumores hepáticos, ya sea metástasis hepáticas o tumores hepáticos primarios.

La ablación por radiofrecuencia se utiliza como técnica percutánea, en este caso, bajo guía por imágenes, a veces laparoscópica. Hay investigadores que usan el abordaje laparoscópico y también tenemos el abordaje quirúrgico habitual. Hay muchos datos publicados acerca de la seguridad de la ablación por radiofrecuencia en tumores hepáticos y la eficacia de esta técnica.

Ahora empezamos a ver otros lugares. El pulmón por ejemplo; en el M. D. Anderson ya hay investigadores utilizando esto en cáncer de pulmón. En tumores cerebrales y también en el tratamiento del cáncer de próstata. Mucha gente está investigando el uso de la ablación por radiofrecuencia para el tratamiento de tumores sólidos.

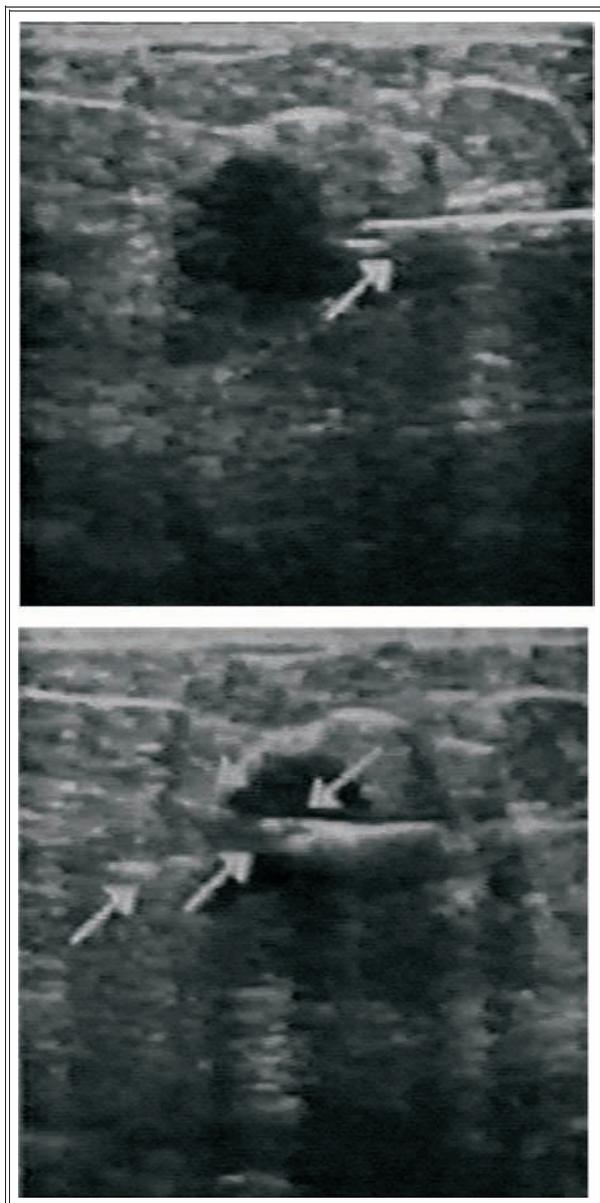
El equipo que utilizamos en el M. D. Anderson es un electrodo Starbust que tiene 9 electrodos con termocuplas que se dispersan en el tumor y pueden expandirse hasta una distancia de 3 cm. Tenemos el monitor en el lugar cuando se hace la ablación para poder controlar la temperatura de los electrodos con termocupla y tam-

bién podemos monitorizar la impedancia y la potencia. Siempre hacemos este procedimiento con guía ecográfica. El Dr. Bruno Fomage es el experto en este área en nuestro centro; él es el que identifica el tumor con ultrasonido en tiempo real y ayuda a la liberación de los electrodos para el procedimiento. Una vez que se identifica el tumor con la ecografía, insertamos de manera percutánea un electrodo aguja de 15 gauge y después se desparraman o se dispersan los electrodos para tratar de lograr la ubicación exacta, no solamente para obtener el tratamiento del tumor, sino tener un margen de tejido normal, un margen de seguridad. Una vez que se despliegan los electrodos, hacemos un tipo de tratamiento de 15 minutos y la temperatura objetivo es 95°C, y esta temperatura está preprogramada.

El Cuadro 3 muestra la ubicación bajo guía ecográfica en quirófano. Con esta imagen podemos ver la aguja a medida que se acerca al tumor y también podemos observar cómo los electrodos se desparraman o se colocan en el tumor y podemos medir la distancia entre o cerca del tumor, para estimar el margen que lograremos en la necrosis.

Una cosa interesante acerca de la mama y el uso de la ablación por radiofrecuencia y el tratamiento percutáneo, es que podemos levantar la mama por encima de la pared torácica. Una de las limitaciones es que uno realmente no quiere o no va a tratar tumores muy cerca de la pared torácica o cerca de la piel, porque esto puede generar necrosis de la piel o de la pared torácica. Entonces podemos manipular la ubicación del tumor levantando la mama.

Acerca del curso de temperatura y tiempo que pueden seguirse con cada uno de los electrodos; básicamente la manera en la cual hacemos esto es comenzando la ablación muy lenta; no queremos hacer las cosas demasiado rápidas. Si la ablación es muy rápida y la temperatura sube muy rápido, al poco tiempo el tejido se va a



Cuadro 3

chamuscar y la terapia fallará porque el calor no puede ser conducido de manera adecuada a través del tejido; o sea que este *timing* para el aumento de temperatura está preprogramado para permitir un *timing* adecuado.

El protocolo piloto que empezamos en el M. D. Anderson con ablación por radiofrecuencia

era tratar inicialmente tumores de tamaño de menos de 2 cm. Esto por la distancia de los electrodos que podemos colocar; y también queríamos tener un margen de por menos 5 mm en cualquier lugar del tumor; o sea, que utilizamos un tumor de 2 cm como parámetro de corte inicial.

Nuestro protocolo inicial es uno de los programas interdisciplinarios; el investigador principal es Bruno Fomage, como yo dije, es el ecografista y es el que coloca los electrodos y fiscaliza el procedimiento. El Dr. Singletary en cirugía, fue el principal. Teníamos médicos de radiología, de patología y participaron numerosos cirujanos de nuestro grupo. Aunque entonces fue un protocolo piloto para 18 pacientes, requirió casi igual número de investigadores para poder llevarlo a cabo.

El objetivo inicial era posible. Básicamente queríamos investigar si ciertamente podíamos obtener una necrosis coagulante completa de pequeños tumores o cáncer de mama, utilizando ablación por radiofrecuencia; o sea, que ya habíamos planificado hacer una ablación de estos tumores y luego researlos para investigarlos por completo, para ver cuán efectiva había sido la radiofrecuencia. Entonces, los tumores eran de hasta 2 cm de tamaño.

Debido a las pacientes que tratamos en el M. D. Anderson y en otros protocolos que tenemos, permitimos el uso de quimioterapia neoadyuvante. Las pacientes con este tratamiento eran seleccionables. Insistíamos en que todos los tumores tenían que ser claramente visibles en la ecografía, para guiar la colocación del electrodo y de las termocuplas. Requeríamos una biopsia *core*, que haya probado el cáncer en todas las pacientes; y teníamos que tener todos los marcadores, como receptores de estrógeno, de progesterona y el HER-2/neu, y otros marcadores que necesitábamos para las pacientes individuales, antes del tratamiento, porque estábamos anticipando un buen resultado. También requeríamos que el tu-

mor no estuviese dentro de 1 cm de la piel o pared torácica, para evitar cualquier quemadura a la pared torácica o la piel.

Hicimos biopsia del ganglio centinela para la mayoría de las pacientes, y esto se realizó antes de la utilización de la ablación por radiofrecuencia. Para la cirugía de los ganglios centinela, utilizamos un radioisótopo azul que se inyecta previo a la cirugía; luego la tinción azul, buscamos el punto caliente, hacemos la incisión, quitamos el ganglio, contamos las cuentas en nuestro equipo de mano y luego procedemos a remover el tumor principal, con una mastectomía segmentaria o total.

El algoritmo del protocolo es: Primero, a las pacientes se les administraba anestesia general para cualquiera de los procedimientos. Luego hacíamos la ablación del tumor por ultrasonido; una vez que terminábamos la ablación por radiofrecuencia durante 15 minutos (generalmente no prolonga significativamente el tiempo quirúrgico en estas pacientes). Luego la resección quirúrgica estándar (alguna tumorectomía o mastectomía, depende de lo que queramos hacer). Después hacíamos el proceso histológico estándar y especial.

A fin de verificar la ablación hay que utilizar técnicas de tinción especiales, porque no hay cambios necróticos definitivos frecuentemente durante 48 horas si utilizamos hematoxilina eosina o tinciones estándar; entonces empleamos técnicas especiales de tinción. Una tinción NADH diaforasa que puede identificar de inmediato necrosis, porque las células viables existen y se ven diferentes y se tiñen, pero las no viables no se tiñen.

A partir de este estudio piloto inicial, donde tratamos 18 pacientes, con una edad media de 60 años (nosotros tenemos pacientes hasta 80 años de edad); el tamaño mediano del tumor de 1,15 cm (con un rango de 0,6 a 2,0 cm). En

general debimos asegurarnos que los tumores no estuviesen cerca de la pared torácica o cerca de la piel, para poder realizar el procedimiento. La histología fue carcinoma ductal infiltrante en 16 pacientes y tuvimos 3 pacientes tratadas en este protocolo con quimioterapia neoadyuvante.

En nuestros resultados vimos o evaluamos un 100% de ablación tumoral completa en 17 pacientes; o sea, un 94% de las pacientes estudiadas. Hubo ablación incompleta en 1 paciente; en esta paciente subestimamos el tamaño por ecografía. Esta paciente fue tratada con quimioterapia neoadyuvante y en la ecografía estimamos un tumor de 1,1 cm; pero en la histología el tumor tenía 4 cm de tamaño. Esto demuestra que podemos utilizar este tipo de tecnología para tratar pacientes, pero nuestras herramientas de imagenología deben ser muy precisas para poder definir de manera adecuada lo que estamos haciendo. Complicaciones no hubo ninguna; y como dije, no prolongó el tiempo quirúrgico, porque el tiempo de tratamiento fue de 15 minutos.

De nuestro estudio piloto concluimos que tenemos una ablación completa en el 94% de las pacientes y que no hubo ninguna complicación. Entonces, sentimos que la ablación por radiofrecuencia tiene un potencial como alternativa a la resección quirúrgica estándar en pacientes con tumores pequeños.

Ahora les voy a mostrar el protocolo planificado; o sea, hacer ablación a pacientes sin resección. Pero antes quiero revisar alguno de los datos publicados ya disponibles sobre ablación por radiofrecuencia en cáncer de mama.

El Dr. Izzo y col., en Italia, publicaron hace 2 años en la revista *Cancer*, 26 pacientes con carcinoma de mama invasivo. Su estudio fue similar al nuestro, en cuanto especificaron la ablación con un margen de 5 mm de tejido normal. Hicieron la ablación seguida por una resección estándar. Utilizaron la misma tinción vital con

NADH y hematoxilina eosina. De las 26 pacientes, la mayoría tenía una estadificación T1, pero hubo 6 pacientes que tenían tumor estadio T2, y el tamaño medio fue 1,8 cm con un rango de 0,7 a 3,0 cm. El tiempo de tratamiento medio fue de 15 minutos 23 segundos; pero el rango fue de 6 minutos 25 segundos hasta 24 minutos 54 segundos; o sea, que ahí hubo mucha variabilidad en el tiempo de tratamiento, pero vieron necrosis completa en 25 de las 26 pacientes tratadas. La ablación incompleta se observó en una sola paciente.

De manera curiosa hubo un foco microscópico único de tejido viable cerca de la camisa de la aguja; o sea, que no estuvo muy claro por qué se perdió ese foco con la ablación; pero en general tuvieron un resultado muy exitoso. Tuvieron una complicación en una paciente cuyo tumor estaba inmediatamente debajo de la piel y sufrió una quemadura de todas las capas de la piel por encima del tumor. Esto demuestra que realmente es importante asegurarnos que el tumor esté por lo menos 1 cm alejado de la pared torácica o de la piel.

Después tenemos a Stefanie Jeffrey, que en el Arch Surg publicó en 1999, un estudio donde trató tumores localmente avanzados, con ablación por radiofrecuencia. Su informe fue el primero de ablación por radiofrecuencia en cáncer de mama. Hubo 5 pacientes con tumores de más de 5 cm; hizo ablación y luego resección. Cuatro de 5 pacientes tuvieron necrosis completa, sin complicaciones. Estos informes son bastantes similares a los que hemos visto en el M. D. Anderson.

Un informe interesante en la literatura, es el de Goldberg y col. que describe el tratamiento combinado de ablación por radiofrecuencia y quimioterapia. Éste es un modelo animal, donde estos investigadores hicieron inyecciones intratumorales de doxorubicina con ablación por radiofrecuencia. Utilizaron un adenocarcinoma

mamario en modelo de rata y obtuvieron cinco grupos de tratamiento donde compararon ablación por radiofrecuencia convencional o doxorubicina sola intratumoral *versus* la combinación de ambas. Lo que hallaron fue que la ablación sola produjo un diámetro de coagulación de 6,7 mm. Cuando lo combinaron con quimioterapia, tuvieron un diámetro de coagulación de 11,5 mm; o sea, que sugirieron que había que dar la quimioterapia dentro de los 30 minutos de la administración de la radiofrecuencia. Esto puede querer decir que la radiofrecuencia puede sensibilizar tumores o tumores residuales a la quimioterapia, y quizás el abordaje de combinación sea la mejor manera de tratar a las pacientes.

Queremos saber cuál será la tasa de control a largo plazo; no sabemos bien si el tema cosmético va a ser tan bueno con la ablación por radiofrecuencia, porque no sabemos lo que sucede una vez que este área coagulada se reabsorba al cuerpo, cuánto tejido cicatrizal se formará y cómo podremos seguir a estas pacientes con una mamografía estándar.

Nuestro próximo protocolo en el M. D. Anderson es un protocolo de tratamiento definitivo con radiofrecuencia, utilizando el mismo abordaje por imágenes. Vamos a tratar tumores más pequeños aún, de menos de 1,5 cm. Hacemos ablación por radiofrecuencia del tumor primario y luego evaluamos el estado de los ganglios axilares. Esperamos 2 a 4 semanas y luego hacemos 4 biopsias (biopsias por aspiración con aguja fina) para poder evaluar enfermedad residual. En aquellas pacientes que tienen cualquier biopsia positiva para enfermedad residual, hacemos resección quirúrgica estándar, radiación y tratamiento sistémico; y las sacamos del estudio. A las que tienen biopsias negativas, le hacemos terapia radiante, terapia sistémica, y después ver cuál es la calidad de vida. Cosmética, hacemos un protocolo de imágenes estándar a 6 meses para el seguimiento.

Todos estamos muy excitados con el tema de utilización de radiofrecuencia y no sabemos cómo funcionaría con respecto a otros tratamientos como por ejemplo, el *mammosite*, donde colocamos braquiterapia pegada al borde del tumor. Estos dos tipos de tratamiento deberían ser evaluados en estudios separados. Creo que la abla-

ción por radiofrecuencia tiene un rol en el tratamiento de pequeños tumores de estadio no avanzado, pero es importante evaluar las herramientas de imágenes que utilizamos y ver que estemos evaluando el tamaño de manera muy precisa, antes de utilizarlo como tratamiento definitivo. Muchas gracias.