



ACTUALIZACIÓN

Actualización en intervencionismo mamario terapéutico

L. Apesteguía Ciriza*, A. Ovelar Ferrero y C. Alfaro Adrián

Departamento de Radiología, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

Recibido el 29 de septiembre de 2010; aceptado el 28 de diciembre de 2010
Disponibile en Internet el 9 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Radiofrecuencia;
Ablación;
Laserterapia;
Ultrasonidos
focalizados

KEYWORDS

Radiofrequency;
Ablation;
Laser therapy;
Focused ultrasound

Resumen La radiología mamaria tiene una vertiente terapéutica importante. La ultrasonografía, para drenar colecciones, la biopsia de vacío para extirpar papilomas y fibroadenomas y la biopsia estereotáxica escisional, son ejemplos.

Existe creciente interés por el tratamiento mínimamente invasivo de tumores infiltrantes, buscando similar efectividad con menor morbilidad y mejor resultado cosmético. Destacan las técnicas de ablación térmica, que consisten en destruir tumores mediante calor o frío. Las más estudiadas son: radiofrecuencia, ultrasonidos focalizados, laserterapia, microondas y crioblación.

Hemos revisado las publicaciones existentes. El desarrollo de estas terapias dependerá sustancialmente de la capacidad de las técnicas de imagen para planificar la destrucción tumoral. Ultrasonografía y resonancia magnética son actualmente las técnicas de elección.

Existe evidencia de que el carcinoma infiltrante pequeño puede ser eficazmente tratado mediante termoablación, particularmente por radiofrecuencia, pero antes de validarla, serán necesarios ensayos clínicos fase III, comparándola con la cirugía conservadora, en términos de progresión local y supervivencia global.

© 2010 SERAM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Review of interventional radiology techniques in breast disease

Abstract Breast imaging plays a significant role in treatment. Ultrasonography to drain fluid collections, vacuum-assisted biopsy to excise papillomas and fibroadenomas, and stereotactic excisional biopsy are a few examples of interventional procedures performed by radiologists in patients with breast disease. Moreover, there is a growing interest in the minimally invasive treatment of invasive tumors, which aims to achieve the same efficacy while minimizing morbidity and improving the esthetic outcome. Especially noteworthy are thermal ablation techniques, which involve destroying tumors with heat or cold. The most widely studied thermal ablation techniques are radiofrequency, high intensity focused ultrasound, laser therapy, microwaves, and cryoablation.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lapestec@navarra.es (L. Apesteguía Ciriza).

After a review of the literature, we conclude that the development of these treatment approaches will depend largely on the capacity of imaging techniques to plan the destruction of the tumor. Ultrasonography and magnetic resonance imaging are the current techniques of choice for this purpose.

The evidence suggests that small invasive carcinomas can be efficaciously treated with thermal ablation, especially by radiofrequency ablation; however, before this technique can be validated, phase III clinical trials must compare it with conservative surgery in terms of local progression and overall survival.

© 2010 SERAM. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los programas de detección precoz y la mayor concienciación sobre los beneficios de un diagnóstico temprano del cáncer de mama, han hecho posible detectar un número creciente de tumores en estadios precoces. Paralelamente, los sistemas de biopsia percutánea guiados por técnicas de imagen se han ido perfeccionando y difundiendo en todos los países desarrollados. Asimismo, las técnicas quirúrgicas han evolucionado hacia procedimientos menos agresivos, de forma que durante las dos últimas décadas el tratamiento conservador se ha establecido firmemente como la alternativa estándar para las pacientes con cáncer de mama en estadio precoz. La radioterapia complementaria es un componente integral del tratamiento conservador, que da como resultado tasas de control local y supervivencia similares a las de la mastectomía¹.

Para intentar evitar linfadenectomías innecesarias en la stadificación ganglionar de las pacientes con cáncer de mama en estadio precoz, se desarrolló la técnica de biopsia selectiva del ganglio centinela, que aporta una sensibilidad similar al vaciamiento axilar con una morbilidad considerablemente menor, por lo que actualmente se ha erigido como técnica de elección².

La aportación de las técnicas de imagen al diagnóstico de las lesiones palpables y no palpables resulta indiscutible. Pero es también cierto que desde hace más de veinticinco años, estas técnicas vienen aportando a las afecciones mamarias una vertiente terapéutica nada desdeñable.

La colocación de arpones terapéuticos como guía para tratamientos conservadores no es sino una contribución de tipo terapéutico, que se ha venido realizando desde los años 80 y todavía hoy resulta imprescindible en la mayoría de unidades de Patología Mamaria.

El drenaje de colecciones se realiza con control radiológico desde hace muchos años. La incorporación de la ecografía en tiempo real supuso un importante avance en esta línea, y actualmente la ultrasonografía (US) resulta imprescindible para drenar todo tipo de colecciones, comoquistes oleosos, galactoceles, quistes infectados, seromas o abscesos, contribuyendo así a su resolución.

Continuando con lesiones no malignas, merece también ser mencionada la contribución terapéutica de la biopsia asistida por vacío con cánulas de grueso calibre, así como la aportación de las técnicas de biopsia escisional. La primera ha demostrado utilidad como tratamiento ecoguiado de papilomas y fibroadenomas, si bien presenta altas tasas

de recidiva, tanto más cuanto mayor sea el tamaño del tumor extirpado³. La biopsia escisional por estereotaxia ha sido y atípica, con éxito, no solamente para extirpar lesiones benignas y atípicas, sino ocasionalmente para el tratamiento local de pequeñas lesiones malignas⁴, sobre todo *in situ*.

Pero en el último decenio, se ha suscitado también un creciente interés por el tratamiento mínimamente invasivo de lesiones de carácter maligno, principalmente infiltrantes. La progresiva tendencia a reducir la agresividad terapéutica ha motivado la búsqueda de opciones menos invasivas que la cirugía, procurando similar efectividad con menor morbilidad y mejor resultado cosmético. Entre estas técnicas mínimamente invasivas destacan los procedimientos de ablación térmica, todavía en fase de investigación, pero que ofrecen resultados preliminares prometedores, si bien algunos limitando últimamente el número de series publicadas.

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

Tratamiento del cáncer de mama por técnicas mínimamente invasivas. Técnicas de ablación térmica

La ablación térmica consiste en la aplicación directa de calor o frío sobre los tumores, con el objetivo de destruirlos. Las técnicas de ablación se emplean en el cáncer de mama son cinco: *radiofrecuencia* (RFA), *ablación por ultrasonidos focalizados de alta intensidad* (HIFU), *ablación por láser*, *microondas* y *crioterapia*^{5,6}.

Con excepción de la ablación por US, técnica transcutánea, las demás requieren la inserción percutánea intratumoral de una cánula o aplicador. La geometría de la zona de ablación es habitualmente ovalada o esférica. El objetivo del tratamiento es destruir el tumor y un margen de tejido circundante de 5-10 mm. Para ello, es importante la inserción de la cánula-electrodo en el centro del tumor, a ser posible siguiendo el eje mayor del mismo, para garantizar que la zona de ablación incluya el volumen total planificado (fig. 1). El tipo y tamaño del volumen empleado serán garantizados un efecto térmico de volumen suficiente.

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

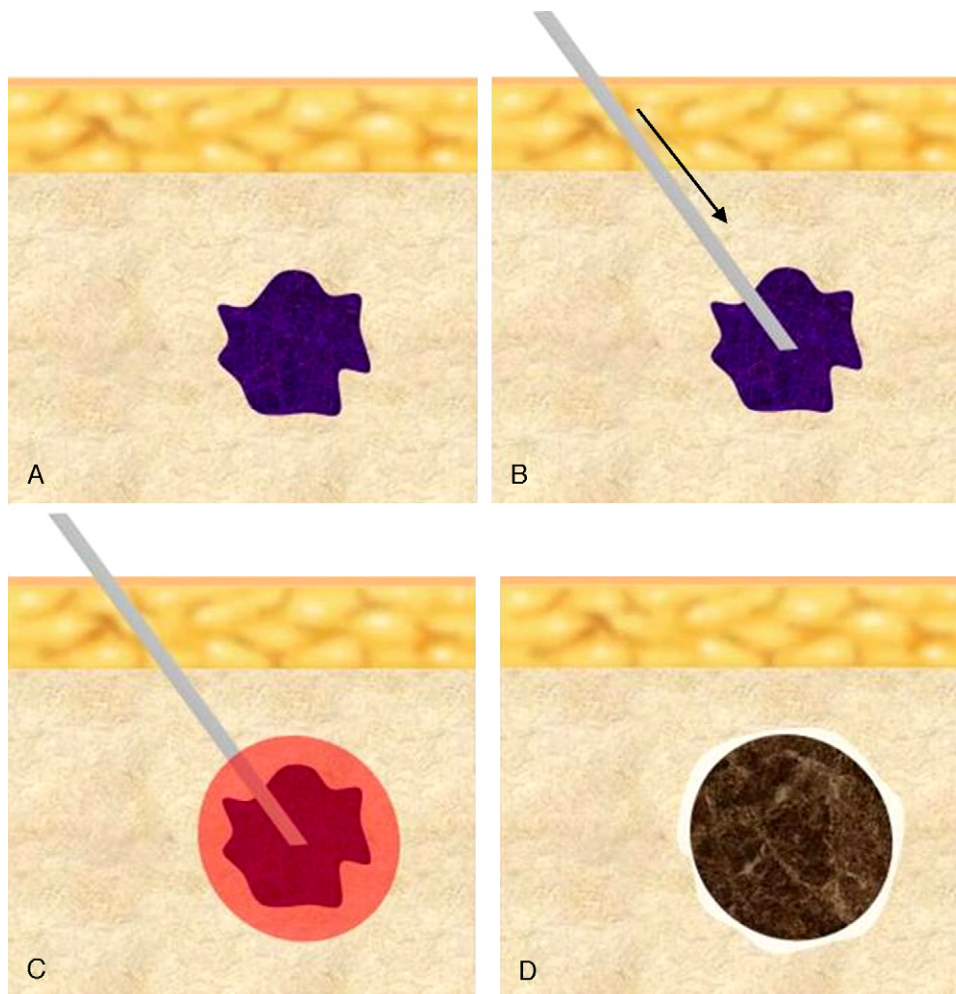


Figura 1 Ablación térmica percutánea. A) Tumor. B) Inserción percutánea de un aplicador en el centro geométrico del tumor. C) Creación de una zona de ablación térmica esférica. D) Zona de coagulación tisular (muerte celular).

La utilización de la US como guía requiere que la lesión sea perfectamente identificable por esta técnica y presente buena delimitación con el parénquima adyacente. La inserción del aplicador debe ser muy precisa y por ello debe ser realizada por radiólogos expertos en punción ecoguiada, usando equipos de alta resolución⁷ (fig. 2). Su principal limitación es la imposibilidad de monitorizar el efecto del tratamiento, debido a la instauración, lenta y progresiva, de una zona hiperecónica mal definida, que no es un marcador preciso del volumen de coagulación tisular, pues oculta el tumor e impide visualizar el tejido subyacente. Esta zona parece debida a microburbujas de vapor de agua y otros productos celulares, formados como resultado de la vaporización tisular durante el calentamiento activo.

La RM supera a la US en la definición de la extensión local del carcinoma infiltrante, permitiendo monitorizar el tratamiento de forma no invasiva mediante el empleo de secuencias específicas termosensibles. La RM también permite monitorizar la temperatura mediante la inserción de sensores térmicos, algunos ya ubicados en la punta de algunos aplicadores y proporciona información sobre la respuesta al tratamiento (disminución, total o parcial, de la captación del carcinoma infiltrante)^{8,9}. No obstante, con excepción de la ablación por ultrasonidos, el uso de la RM es

todavía limitado, por motivos de índole logística y práctica, como menor disponibilidad, tiempo prolongado de ocupación de sala, la frecuente incompatibilidad de la mayoría de sistemas de ablación con la RM o los artefactos de susceptibilidad producidos por el aplicador.



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

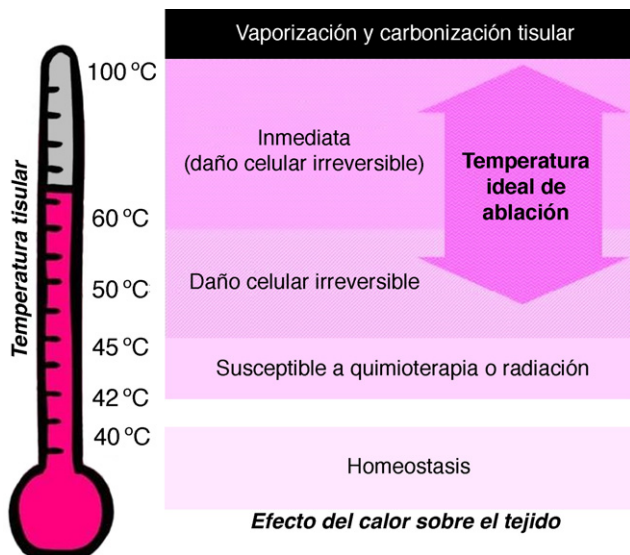


Figura 3 Efecto del calor sobre el tejido. Para lograr una ablación térmica satisfactoria, la temperatura tisular debería mantenerse en el rango ideal de ablación.

Se describen a continuación las diferentes técnicas actualmente existentes de ablación térmica, por calor o por frío.

Técnicas de ablación por calor

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

Ablación por radiofrecuencia (RFA)

Bases físicas

La RFA es un método electromagnético de destrucción tisular mediante el uso de dispositivos generadores de corriente eléctrica. Exige la inserción intratumoral de un electrodo, a través del cual se aplica una corriente alterna de alta frecuencia que induce agitación oscilante de los iones tisulares, produciendo calor por fricción, lo que eleva la temperatura local, ocasionando finalmente coagulación tisular. El calor generado en la vecindad del electrodo se dispersa ulteriormente como resultado de los efectos de conductividad y convección¹⁰.

El daño térmico ocasionado al tejido depende de la temperatura y la duración del calentamiento. La homeostasis celular se mantiene por debajo de 40°C. Las células se vuelven más susceptibles a la quimioterapia o la radiación cuando la temperatura tisular sube a 42°C (hipertermia). El calentamiento a 45°C durante varias horas, produce daño celular irreversible, mientras que a 50-55°C produce el mismo efecto en escasos minutos. Entre 60°C y 100°C se produce coagulación tisular inmediata, que se manifiesta como daño irreversible de las enzimas citosólicas y mitocondriales. Por encima de 100°C se produce vaporización y carbonización tisular^{11,12}. (fig. 3).

Los sistemas generalmente utilizados para tumores mamaros son monopoles, es decir con un electrodo activo, que se inserta en el tejido, y electrodos dispersores de la corriente, habitualmente almohadillas de retorno, colocadas sobre los muslos de la paciente.

Procedimiento

La técnica de imagen habitualmente empleada como guía es la US. Es importante aplicar una potencia inicial baja e incrementarla lentamente, pues en caso contrario, la rápida necrosis coagulativa del tejido cercano a la punta del electrodo impediría la ulterior propagación del calor.

El tipo y tamaño del electrodo determinan la extensión de la zona de ablación. Existen diferentes modelos (electrodos multifilamento expansibles, electrodos enfriados internamente, electrodos de perfusión)¹³. Los sistemas actualmente disponibles producen volúmenes de ablación de morfología esférica y diámetros entre 2 y 5 cm. Hung et al presentaron una serie comparativa entre dos tipos diferentes de electrodo, con resultados similares en cuanto a eficacia¹⁴.

Hay sistemas autorregulados por la impedancia tisular y otros basados en el registro de la temperatura mediante un termómetro próximo a la punta del electrodo. En los primeros, la impedancia se registra en el monitor del generador. Cuando la ablación está próxima a completarse, la impedancia asciende exponencialmente y, en consecuencia, desciende la potencia, sin que sea posible elevarla desde el conmutador. El procedimiento debe detenerse cuando la impedancia sobrepasa un determinado valor. Tras treinta segundos de descanso, se aconseja realizar una segunda fase de calentamiento, más corta que la primera y que deberá igualmente detenerse cuando la impedancia tisular vuelva a subir. La técnica se prolonga entre 10 y 30 minutos, así bien la preparación de la paciente y la instrumentación, así como los cuidados posteriores, la hacen algo más larga.

Los efectos adversos, infrecuentes, incluyen la posibilidad de quemadura cutánea o de pared torácica, por lo que la técnica se desaconseja para tumores localizados a menos de 1 cm de estas estructuras⁷.

Es imprescindible haber realizado un estudio histológico completo del tumor antes de la RFA. Dicho estudio deberá incluir la determinación del tipo y grado histológicos, receptores hormonales y análisis de la expresión del oncogén Her-2-NEU. En la biopsia percutánea realizada con ese fin es aconsejable incluir algún cilindro en alcohol, de modo que pueda utilizarse como muestra «testigo» para certificar la validez de la prueba de la NADH-diaforasa, técnica enzimática que permite estudiar la actividad oxidativa mitocondrial y por tanto la viabilidad celular.

En el estudio histológico convencional de la pieza quirúrgica con hematoxilina-eosina, la necrosis coagulativa puede presentar grados de afectación variables, caracterizados siempre por deshidratación celular, picnosis nuclear y eosinofilia citoplasmática más o menos intensas, pudiendo llegar hasta la destrucción celular completa. Puede haber células aparentemente normales en la zona de coagulación tisular que, sin embargo, se demuestran en el estudio específico mediante la NADH-d¹⁵. Esta técnica consiste en la reducción de un compuesto químico (nitro-azul de tetrazolio) por la enzima NADH-diaforasa, lo que resulta en un pigmento citoplasmático azul intenso. La actividad de esta

enzima, presente constitutivamente en las células viables, cesa inmediatamente después de la muerte celular; por consiguiente, esta técnica permite determinar de forma precisa e inmediata la existencia de muerte celular y su extensión. Es mucho más objetiva que el estudio convencional con hematoxilina-eosina, porque su interpretación se basa únicamente en la presencia o ausencia del pigmento azul intracitoplasmático¹⁶. No obstante, su realización e interpretación puede resultar en ocasiones problemática, planteando a los patólogos dificultades a la hora de realizar los cortes para congelación, sobre tejidos en ocasiones adiposos y/o necrosados, así como el problema de elegir la zona más adecuada para congelar y cuánto material se ha de congelar en los tumores más pequeños.

Previamente a la RFA, hay que realizar un estudio cuidadoso de las características tumorales (tamaño, morfología, márgenes, componente intraductal y multiplicidad) y de su extensión locorregional, factores determinantes en la selección de los casos, por lo que el estudio diagnóstico debe incluir todas las técnicas de imagen disponibles, incluida, a ser posible, la RM. También es obligada la estadificación ganglionar previa, mediante punción ecoguiada de las adenopatías axilares sospechosas si las hubiera, o mediante biopsia del ganglio centinela. La demostración de afectación axilar no ganglionar indica la ablación.

Recientemente, Athanassiou et al¹⁷ han estudiado el efecto del contenido graso del tumor, concluyendo que la grasa podría disminuir el efecto térmico de la RFA, por su menor conductividad eléctrica.

En caso de ser utilizada como alternativa a la cirugía conservadora, una desventaja de la RFA es la imposibilidad de estudiar histológicamente el margen de ablación. Por este motivo, se excluye el carcinoma ductal *in situ* puro y también tumores infiltrantes con componente intraductal, frecuentemente no detectable por ecografía. Asimismo, se excluyen las pacientes sometidas a neoadyuvancia, ya que ésta puede provocar un encogimiento tumoral que deje áreas radiológicamente ocultas. El carcinoma lobulillar infiltrante es también un criterio de exclusión en muchas series, debido a su frecuente mala visualización por ecografía.

Resultados

Sin lugar a dudas, la RFA es el método de ablación térmica más ampliamente utilizado en el tratamiento local experimental de los tumores malignos de mama. El trabajo más clásico y considerado como pionero es el publicado por Jeffrey et al en 1999¹⁸. Trataron a 5 mujeres diagnosticadas de carcinoma infiltrante localmente avanzado, que iban a ser sometidas a tratamiento quirúrgico. Concluyeron que la RFA causa muerte celular en el carcinoma invasivo aunque, por la extensión de la zona de ablación, la técnica es aplicable solo a tumores menores de 3 cm.

Posteriormente, se han publicado numerosas series de casos, la gran mayoría, ensayos clínicos fase II, en los que la RFA se sigue de tratamiento quirúrgico, con el objetivo de determinar su seguridad y los efectos de la ablación sobre la pieza quirúrgica^{7-9,19-29}. La guía utilizada en todos los estudios fue la ecografía, con la excepción de uno, en el que se utilizó la RM²⁴. La mayoría de los procedimientos fueron realizados en quirófano, bajo anestesia general, inmediatamente antes del tratamiento quirúrgico, aunque

en algunos estudios, se realizaron bajo anestesia local con sedación^{8,9,20,24} y en uno de ellos, solamente con anestesia local, sin sedación asociada²⁷. La técnica es generalmente bien tolerada y los efectos adversos son infrecuentes, limitados fundamentalmente, a quemaduras cutáneas leves. La mayoría de los procedimientos se aplicaron en tumores infiltrantes menores de 2 cm.

Los resultados de los diversos estudios son consistentes: la RFA produce destrucción completa del tumor en el 90-100% de los casos.

Nuestro grupo de trabajo inició en 2005 un ensayo clínico fase II, consistente en realizar RFA de tumores malignos infiltrantes de mama, menores de 2 cm, seguida de tratamiento quirúrgico diferido²⁷. Los 35 procedimientos se realizaron en la sala de ecografía, bajo anestesia local sin sedación. El 85,7% de las pacientes no sintieron molestias. El 11,4% de ellas refirió dolor ligero, controlado tras inyectar más anestesia local. Una paciente presentó dolor intenso que obligó a detener el procedimiento. No se registraron efectos adversos. Histológicamente se encontraron cambios de necrosis coagulativa en todos los casos, catalogada como completa en el 91,4%. La NADH-d fue negativa en 27 de los 32 casos en los que se realizó; en un caso fue débilmente positiva y en cuatro, no valorable. Nuestros resultados coinciden con otros publicados^{7,19-21}.

Una limitación inherente a estos estudios es que siempre cabe un posible error en la obtención de muestras de la pieza quirúrgica, ya que a pesar de un muestreo intensivo y exhaustivo, siempre podrían quedar fuera del mismo focos aislados de tumor viable residual. Las principales causas descritas de destrucción incompleta son el tamaño superior a 2 cm⁷ y la presencia de áreas tumorales radiológicamente, especialmente zonas de carcinoma intraductal^{7,18-21}.

El número de series en las que la RFA no se siguió de tratamiento quirúrgico posterior es menor³⁰⁻³⁶ y todas ellas son estudios experimentales longitudinales, sin grupo control. El seguimiento del lecho tumoral es esencial en estos casos pero todavía objeto de debate y, aunque la mayoría de autores proponen la combinación de técnicas de imagen (fundamentalmente RM) con punción percutánea, aún no existe consenso en cuanto al tipo y secuencia de estudios necesarios para detectar precozmente la recidiva local.

La serie más numerosa sin comprobación quirúrgica es la de Oura et al³⁰, que trataron a 54 pacientes con carcinoma de mama menor o igual a 2 cm y, tras un periodo de seguimiento medio de 15 meses (rango: 6-30 meses), no detectaron progresión tumoral local ni metástasis ganglionar o a distancia en ningún caso. Las técnicas empleadas fueron punción-citología, RM, exploración física y US. El tumor tratado seguía siendo visible ecográficamente en 30 pacientes e indetectable en 22. El resultado estético se consideró satisfactorio en la mayoría de pacientes, superior al de la cirugía conservadora. En tres pacientes se formó en la zona de ablación una masa que fue disminuyendo de volumen con el tiempo.

Todavía no se dispone de suficiente información sobre la RFA. Parece previsible que el resultado estético de la mama tratada por este método sea mejor que el de la cirugía conservadora, debido al menor volumen de tejido tratado y a la ausencia de cicatriz, pero esto todavía debe

ser demostrado en estudios longitudinales. Además, tras la ablación, seguida o no de radioterapia externa, se pueden producir cambios locales (secundarios, por ejemplo, a reacción aberrante del tejido peritumoral o a necrosis grasa), cuya frecuencia, intensidad y evolución se desconocen. Es útil colocar un pequeño marcador metálico en el lecho tumoral, para reconocer la zona y detectar la posible progresión tumoral en controles radiológicos ulteriores.

Podemos concluir que la RFA es una técnica efectiva, factible bajo anestesia local en entorno ambulatorio, bien tolerada y con escasos efectos adversos. No obstante, la verdadera demostración de la ausencia de viabilidad celular en el tejido tumoral tras la RFA deberá conseguirse mediante el seguimiento a largo plazo de pacientes no intervenidas quirúrgicamente, comparando las tasas de progresión tumoral local y supervivencia en pacientes tratadas con RFA más radioterapia y en las tratadas con la terapia estándar actual (cirugía conservadora más radioterapia). Uno de los grupos más activos en la investigación de estos temas, el del *MD Anderson Cancer Center* (Houston, EE. UU.), tiene en marcha un estudio experimental, no aleatorizado, de estas características³⁷.

Mientras tanto, una indicación potencial de la RFA incluiría pacientes ancianas o con enfermedad intercurrente que contraindique la cirugía, siempre con consentimiento informado³²⁻³⁵.

El efecto de la RFA en el carcinoma de mama recurrente ha sido estudiado por Lamuraglia et al³⁸, que refieren dificultad en la inserción del electrodo por la alta consistencia del lecho tumoral.

Recientemente se están planteando nuevas posibilidades terapéuticas, por combinación de RFA con quimioterapia liposomal, que podría potenciar la necrosis causada por la ablación térmica³⁹.

Asimismo, la administración intralesional de interleucinas (IL-7 e IL-15) después de la RFA podría desencadenar una respuesta inmunológica antitumoral que inhibiría la progresión tumoral local o de metástasis, lo que abre una posible línea terapéutica futura⁴⁰⁻⁴².

Ablación por ultrasonidos

Bases físicas

Esta es la única técnica de termoablación que no requiere la inserción de un aplicador intratumoral, por lo que la piel permanece íntegra. El procedimiento consiste en focalizar un haz de ultrasonidos de frecuencia comprendida en el rango de 0,5 a 4 MHz, en un punto concreto localizado a cierta distancia del generador. De esta forma, la energía acústica se convierte en calor, consiguiendo un calentamiento del tejido diana que, en última instancia, ocasiona coagulación tisular. La piel y tejidos circundantes no se afectan o muestran un incremento insignificante de la temperatura.

Procedimiento

El volumen de tejido lesionado por cada haz de ultrasonidos tiene morfología esférica y tamaño equivalente a un grano de arroz, por lo que el tratamiento del volumen tumoral completo, más un margen de ablación, requiere la superposición de múltiples haces de forma planificada. Ello

prolonga considerablemente la duración del procedimiento, que puede oscilar entre 45 minutos y 2,5 horas.

La técnica más frecuentemente utilizada como guía en el tratamiento de carcinomas de mama es la RM, que además posibilita la monitorización de la ablación mediante el uso de secuencias específicas termosensibles. El procedimiento es generalmente bien tolerado bajo anestesia local, y no conlleva complicaciones importantes, si bien está limitado por la baja disponibilidad de la RM y por la larga duración del mismo. La US también se ha utilizado como guía, aunque todas las experiencias publicadas proceden del mismo grupo⁴³.

Resultados

En general, se obtuvieron mejores resultados en las series guiadas por ecografía, presumiblemente porque se planificó un margen de ablación mayor. Las experiencias con esta técnica incluyen series con y sin cirugía posterior⁴³⁻⁴⁸. Los resultados son heterogéneos, con porcentajes de ablación completa entre el 20 y el 100%.

Ablación por láser

Bases físicas

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

Procedimiento

La inserción de las fibras ópticas puede guiarse por diferentes técnicas de imagen. La RM, en concreto, puede utilizarse tanto para guiar la correcta colocación de las fibras como para monitorizar el proceso de ablación térmica mediante el uso de secuencias específicas termosensibles. Además, proporciona información sobre la respuesta al tratamiento⁴⁹.

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

Resultados: Las primeras referencias sobre esta técnica se remontan a principios de los 90 y desde entonces pocas series han sido publicadas⁴⁹⁻⁵⁵. La técnica puede ser efectiva en el tratamiento percutáneo del carcinoma ductal infiltrante de pequeño tamaño sin componente intraductal extenso⁵³⁻⁵⁵.

Ablación por microondas

Bases físicas

Es la técnica menos conocida de todas las utilizadas. Se trata de un método electromagnético que induce destrucción tumoral mediante el uso de dispositivos con frecuencias comprendidas entre 900 y 2.450 MHz⁵⁶⁻⁵⁸.

Procedimiento

Exige la inserción, en el centro del tumor, de una antena que emite radiación electromagnética, la cual crea un campo eléctrico oscilante, que interactúa con las moléculas de agua, agitándolas y generando calor por fricción. A diferencia de la RFA, en esta técnica no se aplica una corriente eléctrica alterna, por lo que no precisa la aplicación de

almohadillas de retorno, aunque la necrosis coagulativa resultante es similar en ambas técnicas^{59,60}.

Habitualmente, la inserción de la antena se controla por US.

Resultados

Las series publicadas son muy contadas y con resultados pobres^{61,62}. La más relevante⁶² es un estudio multicéntrico prospectivo de 25 pacientes, en las que se realizó ablación por microondas, bajo anestesia local, seguida de tratamiento quirúrgico diferido. El tamaño tumoral oscilaba entre 7 y 25 mm. El procedimiento fue tolerado, con o sin dolor, por 24 pacientes (una presentó dolor intenso que obligó a interrumpirlo). En las 19 pacientes en las que se alcanzó a interrumpirlo. En las 19 pacientes en las que se alcanzó a interrumpirlo deseada, se obtuvieron porcentajes de necrosis tumoral muy heterogéneos, entre el 0 y el 100%. La dosis térmica resultó ser el mejor factor predictor de la necrosis tumoral. Como complicaciones, se registraron: eritema cutáneo en un alto porcentaje de pacientes, edema mamario en cinco y quemaduras cutáneas en tres.

Técnicas de ablación por frío: crioablación o crioterapia

Bases físicas

El fundamento de la crioterapia es la destrucción tisular mediante congelación, que conduce a la disrupción de las membranas, induciendo la muerte celular⁶³. Como tratamiento paliativo en tumores mamarios localmente avanzados ha sido referida en la literatura desde la primera mitad del siglo xx.

Técnicamente, consiste en la aplicación directa de temperaturas citotóxicas ($< -20^{\circ}\text{C}$) mediante la inserción de una criosonda en el tejido. En los dispositivos actuales, la congelación en la punta de la sonda se produce por descompresión de gas argón, según el efecto Joule-Thompson.

Procedimiento

El método se compone de dos ciclos consecutivos de congelación-descongelación. Durante el primer ciclo de congelación se crea una «bola de hielo», anecoica, que aumenta progresivamente hasta abarcar el volumen tisular planificado. Una ventaja de esta técnica frente a la RFA es que el margen de la bola de hielo está muy bien definido (no así el margen posterior, oculto por la sombra acústica) y se puede ver perfectamente por ecografía, permitiendo controlar la extensión de la lesión térmica en tiempo real. La descongelación subsecuente es pasiva, por interrupción del flujo de argón y su objetivo es sensibilizar las células para el siguiente ciclo de congelación. Tras finalizar el segundo ciclo de congelación, se realiza un último ciclo de descongelación activa, por helio, que facilita la extracción de la criosonda.

Resultados

La indicación más frecuente es la ablación de fibroadenomas y sobre ello se han publicado varias series, con gran número de pacientes⁶⁴⁻⁶⁹.

La técnica es virtualmente indolora, dado el efecto anestésico del frío, y carece de complicaciones. Los resultados son muy buenos, en términos de desaparición de la masa pal-

pable y la imagen radiológica del fibroadenoma, aunque la desaparición completa del nódulo es lenta y puede requerir meses, incluso años.

El efecto citotóxico de la congelación es mayor en el componente epitelial que en el fibroso, por lo que responden mejor fibroadenomas predominantemente celulares.

Se han descrito reacciones anómalas del tejido circundante, con persistencia de masas palpables, que en biopsia correspondieron a tejido mamario normal o con áreas de fibrosis rodeando a una cicatriz de fibroadenoma, con componente epitelial nulo o extremadamente escaso, un efecto conocido desde hace tiempo, también tras resecciones quirúrgicas.

La crioterapia es aceptada por la FDA como método idóneo para pacientes que deseen un tratamiento de fibroadenoma sin cirugía^{66,68}.

Más recientemente, se han publicado series de crioterapia en tumores malignos de tamaño inferior a 2 cm^{70,71} con buenos resultados en términos de efectividad (destrucción tumoral completa en el 78%) y ausencia de complicaciones. Como sucede con otras técnicas de ablación, la principal causa de persistencia de tumor viable residual es la existencia de componente intraductal, no tanto por la incapacidad del procedimiento ablativo, sino más bien por la conocida dificultad de las actuales técnicas de imagen a la hora de establecer con seguridad el componente intraductal de algunos tumores, lo cual impide una adecuada planificación del volumen a tratar.

La crioterapia ha sido también utilizada para localización prequirúrgica de carcinomas no palpables, como alternativa a la inserción de arpones. En un ensayo multicéntrico que comparó ambas técnicas⁷², el porcentaje de márgenes positivos no difirió significativamente, pero el volumen de tejido mamario extirpado fue menor en el caso de la localización crioasistida ($P = 0,002$). La crioterapia es también superior en otros parámetros, como facilidad de la resección, resultado cosmético a corto plazo o satisfacción de las pacientes. No obstante, se ha descrito que este procedimiento puede causar una distorsión nuclear considerable en el estudio histológico y alterar los resultados del estudio inmunohistoquímico, por lo que dichos parámetros deben ser estudiados con anterioridad⁷³.

Mediante diseños experimentales en ratones, se ha descrito un efecto inmunológico de la crioterapia, que induciría una respuesta de linfocitos T antitumorales específicos en los ganglios linfáticos que drenan el tumor y también una respuesta sistémica *natural killer* antitumoral, efectos que podrían reducir el riesgo de recidiva^{74,75}.

Conclusiones

El tratamiento local del cáncer de mama se orienta hacia procedimientos menos invasivos. Las técnicas de imagen resultarán imprescindibles para la aplicación precisa de las armas terapéuticas disponibles actualmente y en el futuro.

El desarrollo de estas terapias va a depender en gran medida de la capacidad de las técnicas de imagen con precisión y futuras para detectar, planificar y dirigir con precisión la destrucción tumoral. Actualmente, la ecografía y la resonancia constituyen las técnicas de elección. La segunda es más precisa para conocer la extensión local de los carcino-

mas infiltrantes de mama y permite monitorizar la ablación de forma no invasiva, mediante el empleo de secuencias específicas termosensibles, así como valorar la respuesta.

Existe creciente evidencia de que los pequeños carcinomas infiltrantes de mama pueden ser eficazmente tratados mediante la aplicación de técnicas mínimamente invasivas, particularmente la RFA, la más estudiada hasta ahora. No obstante, serán necesarios ensayos clínicos en fase III, cuidadosamente diseñados y realizados, que permitan comparar esta técnica con el tratamiento quirúrgico conservador, en términos de progresión tumoral local y supervivencia, antes de poder confirmarla como alternativa válida al tratamiento estándar actual.

Autoría

1. Responsable de la integridad del estudio: LAC
2. Concepción del estudio: LAC
3. Diseño del estudio: LAC, AOF
4. Obtención de los datos
5. Análisis e interpretación de los datos
6. Tratamiento estadístico
7. Búsqueda bibliográfica: LAC, AOF, CAA
8. Redacción del trabajo: LAC, AOF
9. Revisión crítica del manuscrito con aportaciones intelectualmente relevantes: LAC, AOF, CAA
10. Aprobación de la versión final: LAC, AOF, CAA

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los doctores: Fernando Domínguez Cunchillos, Ramón Trujillo Ascanio y Miguel Ángel Sanz de Pablo, todos ellos cirujanos de la Unidad de Patología Mamaria de nuestro hospital, su inestimable ayuda y colaboración en los procedimientos de radiofrecuencia realizados en nuestro servicio, así como su aportación en la revisión previa de este trabajo.

Bibliografía

1. White JR, Halberg FE, Rabinovitch R, Green S, Haffty BG, Solin LJ, et al. American College of Radiology appropriateness criteria on conservative surgery and radiation: stages I and II breast carcinoma. *J Am Coll Radiol*. 2008;5:701–13.
2. Kumar R, Bozkurt MF, Zhuang H, Alavi A. Sentinel lymph node biopsy in the management of breast cancer. *Indian J Cancer*. 2003;40:60–6.
3. Alonso-Bartolomé P, Vega-Bolívar A, Torres-Tabanera M, Ortega E, Acebal-Blanco M, Garijo-Ayensa F, et al. Sonographically guided 11-G vacuum-assisted breast biopsy as an alternative to surgical excision: utility and cost study in probably benign lesions. *Acta Radiol*. 2004;45:390–6.
4. Insausti LP, Alberro JA, Regueira FM, Imaña J, Vivas I, Martínez-Cuesta A, et al. An experience with the Advanced Breast Biopsy Instrumentation (ABBI) system in the management of non-palpable breast lesions. *Eur Rad*. 2002;12:1703–10.
5. Van Esser S, Van den Bosch MA, Van Diest PJ, Mali WT, Borel Rinkes IH, Van Hillegersberg R. Minimally invasive ablative therapies for invasive breast carcinomas: an overview of current literature. *World J Surg*. 2007;31:2284–92.
6. Vlastos G, Verkooijen HM. Minimally invasive approaches for diagnosis and treatment of early-stage breast cancer. *Oncologist*. 2007;12:1–10.
7. Fornage BD, Sneige N, Ross MI, Mirza AN, Kuerer HM, Edeiken BS, et al. Small (<2cm) breast cancer treated with US-guided radiofrequency ablation: feasibility study. *Radiology*. 2004;231:215–24.
8. Burak WE, Agnese DM, Povoski SP, Yanssens TL, Bloom KJ, Wakely PE, et al. Radiofrequency ablation of invasive breast carcinoma followed by delayed surgical excision. *Cancer*. 2003;98:1369–76.
9. Manenti G, Bolacchi F, Perretta T, Cossu E, Pistolese CA, Buonomo OC, et al. Small breast cancers: in vivo percutaneous US-guided radiofrequency ablation with dedicated cool-tip radiofrequency system. *Radiology*. 2009;251:339–46.
10. McGahan JP, Browning PD, Brock JM, Tesluk H. Hepatic radiofrequency electrocautery. *Invest Radiol*. 1990;25:267–70.
11. Goldberg SN. Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques. *Eur J Ultrasound*. 2001;13:129–47.
12. Rhim H, Goldberg SN, Dodd 3rd GD, Solbiati L, Lim HK, Tonolini M, et al. Essential techniques for successful radiofrequency thermal ablation of malignant hepatic tumors. *Radio Graphics*. 2001;21:17–35.
13. Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, Charboneau JW, Dodd 3rd GD, Dupuy DE, et al., Society of Interventional Radiology Technology Assessment Committee. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *J Vasc Interv Radiol*. 2005;16:765–78.
14. Hung WK, Mak KL, Ying M, Chan M. Radiofrequency ablation of breast cancer: a comparative study of two needle designs. *Breast Cancer*. 2009 [Epub ahead of print].
15. Huston TL, Simmons RM. Ablative therapies for the treatment of malignant diseases of the breast. *Am J Surg*. 2005;189:694–701.
16. Neumann RA, Knobler RM, Pieczkowski F, Gebhart W. Enzyme histochemical analysis of cell viability after argon laser-induced coagulation necrosis of the skin. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25:991–8.
17. Athanasiou E, Sioutopoulou D, Vamvakopoulos N, Karasavvidou F, Tzovaras G, Tziastoudi E, et al. The fat content of small primary breast cancer interferes with radiofrequency-induced thermal ablation. *Eur Surg Res*. 2009;42:54–8.
18. Jeffrey SS, Birdwell RL, Ikeda DM, Daniel BL, Nowels KW, Dirbas FM, et al. Radiofrequency ablation of breast cancer first report of an emerging technology. *Arch Surg*. 1999;134:1064–8.
19. Izzo F, Thomas R, Delrio P, Rinaldo M, Vallone P, DeChiara A, et al. Radiofrequency ablation in patients with primary breast carcinoma. A pilot study in 26 patients. *Cancer*. 2001;92:2036–44.
20. Hayashi AH, Silver SF, van der Westhuizen NG, Donald JC, Parker C, Fraser S, et al. Treatment of invasive breast carcinoma with ultrasound-guided radiofrequency ablation. *Am J Surg*. 2003;185:429–35.
21. Noguchi M, Earashi M, Fujii H, Yokoyama K, Harada K, Tsuneyama K. Radiofrequency ablation of small breast cancer followed by surgical resection. *J Surg Oncol*. 2006;93:120–8.
22. Earashi M, Noguchi M, Motoyoshi A, Fujii H. Radiofrequency ablation therapy for small breast cancer followed by immediate surgical resection or delayed mamotome excision. *Breast Cancer*. 2007;14:39–47.
23. Khatri VP, McGahan JP, Ramsamooj R, Griffey S, Brock J, Cronan M, et al. A phase II trial of image-guided radiofrequency ablation of small invasive breast carcinomas: use of saline-cooled tip electrode. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:1644–52.

24. Van den Bosch M, Daniel B, Rieke V, Butts-Pauly K, Kermit E, Jeffrey S. MRI-guided radiofrequency ablation of breast cancer: Preliminary clinical experience. *J Magn Reson Imaging*. 2008;27:204–8.
25. Medina-Franco H, Soto-Germes S, Ulloa-Gómez JL, Romero-Trejo C, Uribe N, Ramírez-Alvarado CA, et al. Radiofrequency ablation of invasive breast carcinomas: a phase II trial. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:1689–95.
26. Imoto S, Wada N, Sakemura N, Hasebe T, Murata Y. Feasibility study on radiofrequency ablation followed by partial mastectomy for stage I breast cancer patients. *Breast*. 2009;18:130–4.
27. Apesteguía L, Ovelar A, Domínguez-Cunchillos F, Alfaro C, Trujillo R, Sanz MA, et al. Ablación por radiofrecuencia de carcinomas de mama: resultados preliminares de un ensayo clínico. *Radiología*. 2009;51:591–600.
28. Kinoshita T, Iwamoto E, Tsuda H, Seki K. Radiofrequency ablation as local therapy for early breast carcinomas. *Breast Cancer*. 2011;18:10–7.
29. Kinoshita T, Iwamoto N, Fujisawa T, Masuda N, Hojo T, Aogi K, et al. A phase II trial of image-guided radiofrequency ablation of small breast carcinomas: Results of a multicenter study in Japan. *J Clin Oncol. ASCO Meeting Abstracts*. 2009;27:e11535.
30. Oura S, Tamaki T, Hirai I, Yoshimasu T, Ohta F, Nakamura R, et al. Radiofrequency ablation therapy in patients with breast cancers two centimeters or less in size. *Breast Cancer*. 2007;14:48–54.
31. Nagashima T, Sakakibara M, Sangai T, Kazama T, Fujimoto H, Miyazaki M. Surrounding rim formation and reduction in size after radiofrequency ablation for primary breast cancer. *Jpn J Radiol*. 2009;27:197–204.
32. Susini T, Nori J, Olivieri S, Livi L, Bianchi S, Mangialavori G, et al. Radiofrequency ablation for minimally invasive treatment of breast carcinoma. A pilot study in elderly inoperable patients. *Gynecol Oncol*. 2007;104:304–10.
33. Marcy PY, Magné N, Castadot P, Baillet C, Namer M. Ultrasound-guided percutaneous radiofrequency ablation in elderly breast cancer patients: preliminary institutional experience. *Br J Radiol*. 2007;80:267–73.
34. Head JF, Elliott RL. Stereotactic radiofrequency ablation: a minimally invasive technique for nonpalpable breast cancer in postmenopausal patients. *Cancer Epidemiol*. 2009;33:300–5.
35. Brkljacic B, Cikara I, Ivanac G, Hrkac Pustahija A, Zic R, Stanec Z. Ultrasound-guided bipolar radiofrequency ablation of breast cancer in inoperable patients: a pilot study. *Ultraschall Med*. 2010;31:156–62.
36. Yamamoto N, Fujimoto H, Nakamura R, Arai M, Yoshii A, Kaji S, et al. Pilot study of radiofrequency ablation therapy without surgical excision for T1 breast cancer: evaluation with MRI and vacuum-assisted core needle biopsy and safety management. *Breast Cancer*. 2011;18:3–9.
37. Singletary SE. Radiofrequency ablation of breast cancer. *Am Surg*. 2003;69:37–40.
38. Lamuraglia M, Lassau N, Garbay JR, Mathieu MC, Rouzier R, Jaziri S, et al. Doppler US with perfusion software and contrast medium injection in the early evaluation of radiofrequency in breast cancer recurrences: a prospective phase II study. *Eur J Radiol*. 2005;56:376–81.
39. Ahmed M, Goldberg SN. Combination radiofrequency thermal ablation and adjuvant IV liposomal doxorubicin increases tissue coagulation and intratumoural drug accumulation. *Int J Hyperthermia*. 2004;20:781–802.
40. Habibi M, Kmiecik M, Graham L, Morales JK, Bear HD, Manjili MH. Radiofrequency thermal ablation of breast tumors combined with intralesional administration of IL-7 and IL-15 augments anti-tumor immune responses and inhibits tumor development and metastasis. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;114:423–31.
41. Fagnoni FF, Zerbini A, Pelosi G, Missale G. Combination of radiofrequency ablation and immunotherapy. *Front Biosci*. 2008;13:369–81.
42. Todorova VK, Klimberg VS, Hennings L, Kieber-Emmons T, Pashov A. Immunomodulatory effects of radiofrequency ablation in a breast cancer model. *Immunol Invest*. 2010;39:74–92.
43. Wu F, Wang ZB, Cao YD, Zhu XQ, Zhu H, Chen WZ, et al. "Wide local ablation" of localized breast cancer using high intensity focused ultrasound. *J Surg Oncol*. 2007;96:130–6.
44. Gianfelice D, Khiat A, Amara M, Belblidia A, Boulanger Y. MR Imaging-guided Focused US Ablation of Breast Cancer: histopathologic assessment of effectiveness-initial experience. *Radiology*. 2003;227:849–55.
45. Wu F, Wang ZB, Cao YD, Chen WZ, Bai J, Zou JZ, et al. A randomised clinical trial of high-intensity focused ultrasound ablation for the treatment of patients with localised breast cancer. *Br J Cancer*. 2003;89:2227–33.
46. Zippel DB, Papa MZ. The use of MR imaging guided focused ultrasound in breast cancer patients; a preliminary phase one study and review. *Breast Cancer*. 2005;12:32–8.
47. Furusawa H, Namba K, Nakahara H, Tanaka C, Yasuda Y, Hirabara E, et al. The evolving non-surgical ablation of breast cancer: MR guided focused ultrasound (MRgFUS). *Breast Cancer*. 2007;14:55–8.
48. Furusawa H, Namba K, Thomsen S, Akiyama F, Bendet A, Tanaka C, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery of breast cancer: reliability and effectiveness. *J Am Coll Surg*. 2006;203:54–63.
49. Mumtaz H, Hall-Craggs MA, Wotherspoon A, Paley M, Buonaccorsi G, Amin Z, et al. Laser therapy for breast cancers: MR imaging and histopathologic correlation. *Radiology*. 1996;200:651–8.
50. Harries SA, Amin Z, Smith ME, Lees WR, Cooke J, Cook MG, et al. Interstitial laser photocoagulation as a treatment for breast cancer. *Br J Surg*. 1994;81:1617–9.
51. Akimov AB, Seregin VE, Rusanov KV, Tyurina EG, Glushko TA, Nevzorov VP, et al. Nd: YAG interstitial laser thermotherapy in the treatment of breast cancer. *Lasers Surg Med*. 1998;22:257–67.
52. Bloom KJ, Dowlath K, Assad L. Pathologic changes after interstitial laser therapy of infiltrating breast carcinoma. *Am J Surg*. 2001;182:384–8.
53. Haraldsdóttir KH, Ivarsson K, Göteborg S, Ingvar C, Stenram U, Tranberg KG. Interstitial laser thermotherapy (ILT) of breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:739–45.
54. Van Esser S, Stapper G, Van Diest PJ, Van den Bosch MA, Klaessens JH, Mali WP, et al. Ultrasound-guided laser-induced thermal therapy for small palpable invasive breast carcinomas: a feasibility study. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:2259–63.
55. Dowlatshahi K, Fan M, Gould VE, Bloom KJ, Ali A. Stereotactically guided laser therapy of occult breast tumors: work-in-progress report. *Arch Surg*. 2000;135:1345–52.
56. Seki T, Tamai T, Nakagawa T, Imamura M, Nishimura A, Yamashiki N, et al. Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous microwave coagulation therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2000;89:1245–51.
57. Shibata T, Limuro Y, Yamamoto Y, Maetani Y, Ametani F, Itoh K, et al. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology*. 2002;223:331–7.
58. Lu MD, Chen JW, Xie WY, Liu L, Huang XQ, Liang LJ, et al. Hepatocellular carcinoma: US-guided percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology*. 2001;221:167–72.
59. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave ablation: principles and applications. *Radiographics*. 2005;25:69–83.

60. Wright AS, Sampson LA, Warner TF, Mahvi DM, Lee Jr FZ. Radiofrequency versus microwave ablation in a hepatic porcine model. *Radiology*. 2005;236:132–9.
61. Gardner RA, Vargas HI, Block JB, Vogel CL, Fenn AJ, Kuehl GV, et al. Focused microwave phased array thermotherapy for primary breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:326–32.
62. Vargas HI, Dooley WC, Gardner RA, González KD, Venegas R, Heywang-Kobrunner SH, et al. Focused microwave phased array thermotherapy for ablation of early-stage breast cancer: results of thermal dose escalation. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:139–46.
63. Rubinsky B, Lee CY, Bastacky J, Onik GM. The process of freezing and the mechanism of damage during hepatic cryosurgery. *Cryobiology*. 1990;27:85–97.
64. Kaufman CS, Bachman B, Littrup PJ, White M, Carolin KA, Freeman-Gibb L, et al. Office-based ultrasound-guided cryoablation of breast fibroadenomas. *Am J Surg*. 2002;184:394–400.
65. Kaufman CS, Littrup PJ, Freeman-Gibb LA, Francescatti D, Stocks LH, Smith JS, et al. Office-based cryoablation of breast fibroadenomas: 12-month followup. *J Am Coll Surg*. 2004;198:914–23.
66. Kaufman CS, Littrup PJ, Freeman-Gibb LA, Smith JS, Francescatti D, Simmons R, et al. Office-based cryoablation of breast fibroadenomas with long-term follow-up. *Breast J*. 2005;11:344–50.
67. Caleffi M, Filho DD, Borghetti K, Graudenz M, Littrup PJ, Freeman-Gibb LA, et al. Cryoablation of benign breast tumors: evolution of technique and technology. *Breast*. 2004;13:397–407.
68. Littrup PJ, Freeman-Gibb L, Andea A, White M, Amerikia KC, Bouwman D, et al. Cryotherapy for breast fibroadenomas. *Radiology*. 2005;234:63–72.
69. Nurko J, Mabry CD, Whitworth P, Jarowenko D, Oetting L, Potruch T, et al. Interim results from the FibroAdenoma Cryoablation Treatment Registry. *Am J Surg*. 2005;190:647–51.
70. Roubidoux MA, Sabel MS, Bailey JE, Kleer CG, Klein KA, Helvie MA. Small (< 2.0-cm) breast cancers: mammographic and US findings at US-guided cryoablation-initial experience. *Radiology*. 2004;233:857–67.
71. Sabel MS, Kaufman CS, Whitworth P, Chang H, Stocks LH, Simmons R, et al. Cryoablation of early-stage breast cancer: work-in-progress report of a multi-institutional trial. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:542–9.
72. Tafra L, Fine R, Whitworth P, Berry M, Woods J, Ekbohm G, et al. Prospective randomized study comparing cryo-assisted and needle-wire localization of ultrasound-visible breast tumors. *Am J Surg*. 2006;192:462–70.
73. Tafra L, Smith SJ, Woodward JE, Fernández KL, Sawyer KT, Grenko RT. Pilot trial of cryoprobe-assisted breast-conserving surgery for small ultrasound-visible cancers. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:1018–24.
74. Sabel MS, Arora A, Su G, Chang AE. Adoptive immunotherapy of breast cancer with lymph node cells primed by cryoablation of the primary tumor. *Cryobiology*. 2006;53:360–6.
75. Sabel MS, Nehs MA, Su G, Lowler KP, Ferrara JL, Chang AE. Immunologic response to cryoablation of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;90:97–104.