

CRIOABLACIÓN PREQUIRÚRGICA EN TUMORES DE MAMA ≤ 2 cm ER + /HER2-.

FACTORES PRONÓSTICOS PARA LA PRESENCIA DE CARCINOMA INVASIVO RESIDUAL

Resumen

Antecedentes: El cáncer de mama sigue siendo el cáncer diagnosticado con mayor frecuencia en las mujeres. La cirugía conservadora de la mama (CCM) es el abordaje estándar para los tumores pequeños de bajo riesgo. Si se demuestra la eficacia de la crioablación, podría proporcionar una alternativa a la cirugía mínimamente invasiva.

Objetivo: Determinar el éxito de la crioablación guiada por ecografía para conseguir la ausencia de cáncer invasivo residual (RIC) en pacientes con tumores ER + /HER2 negativo ≤ 2 cm y ganglios axilares ecográficamente negativos.

Material y métodos: Este estudio prospectivo se llevó a cabo desde abril de 2021 hasta junio de 2023, e incluyó 60 procedimientos de crioablación prequirúrgica en carcinomas ductales infiltrantes (IDC) ecográficamente visibles y con ganglios negativos (cN0).

El diagnóstico por imagen estándar incluyó mamografía, tomosíntesis y biopsia guiada por ecografía. Se realizó MRI en pacientes con carcinoma intraductal (DCIS) asociado al componente invasor en la biopsia con aguja gruesa (18 de 22 casos).

Todos los tumores se marcaron con semillas ferromagnéticas. Se utilizó un protocolo de triple fase (congelación-descongelación-congelación) con gas argón y la duración media del procedimiento fue de 40 minutos.

Se aplicó un modelo de regresión logística para determinar la correlación significativa entre el cáncer invasivo residual y las variables del estudio.

Resultados: Cincuenta y nueve mujeres (edad media 63 ± 8 años) con sesenta IDC de bajo riesgo se sometieron a crioablación antes de la cirugía.

El examen patológico de las muestras de tumorectomía después de la crioablación reveló carcinoma infiltrante en sólo una de 38 pacientes con IDC puro y en 4 de 22 IDC/DCIS mixto.

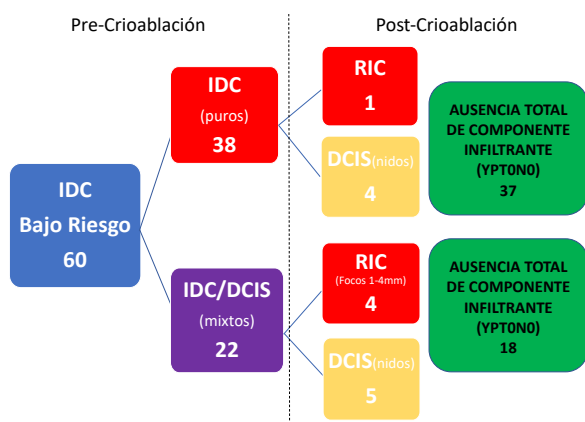
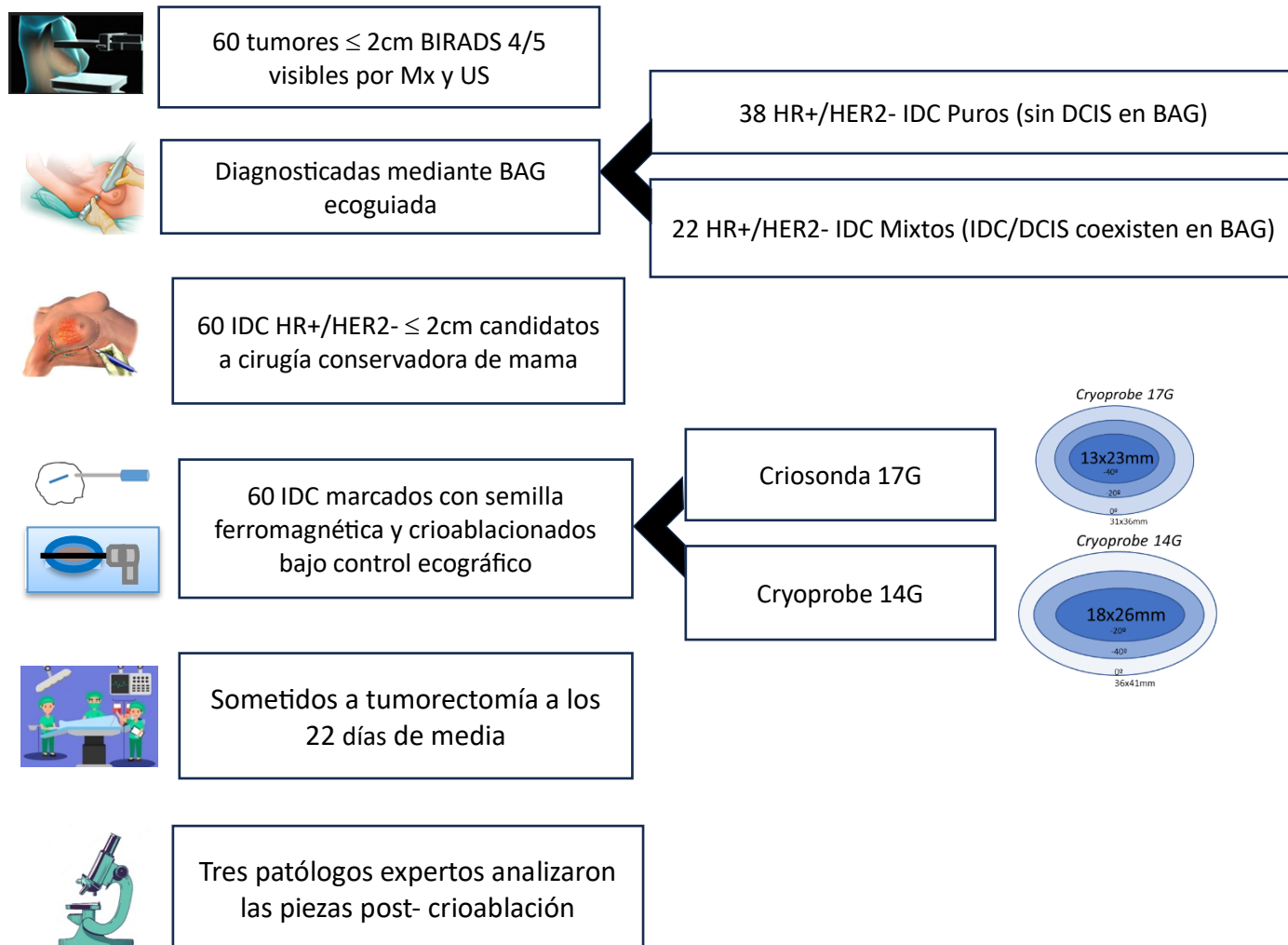
Todos los tumores tratados presentaban márgenes quirúrgicos libres y no hubo complicaciones significativas del procedimiento.

Conclusiones: La crioablación fue eficaz en la erradicación del 97% de los tumores infiltrantes puros ER + /HER2 negativo ≤ 2 cm, demostrando su potencial como alternativa quirúrgica en pacientes seleccionadas.

Resumen Gráfico

Crioablación prequirúrgica en tumores ER+/HER2- $\leq$ 2cm. Factores pronósticos para la presencia de Carcinoma Invasivo Residual (RIC).

Estudio prospectivo realizado entre abril de 2021 y junio de 2023



Los resultados muestran que las variables DCIS y Tamaño son significativas ($p=0.09$, CI 95%), odds ratio (OR) DCIS=7.43 y OR Size=1.27. DCIS positivo y tamaño tumoral aumentan la odds ratio para RIC.

Crioablación es efectiva en más del 97% de tumores infiltrantes puros $\leq$ 2cm

Palabras clave Cáncer de mama. Crioablación. Guía ecográfica. Carcinoma ductal infiltrante. Estadío precoz. Bajo riesgo

Abreviaturas

ER+: Receptor de estrógeno positivo

HR+: Receptor hormonal positivo

PR-: Receptor de progesterona negativo

IDC: Carcinoma ductal infiltrante

DCIS: Carcinoma ductal in situ

RIC: Cáncer invasivo residual

BAG: Biopsia con aguja gruesa

TTS: Tiempo hasta la cirugía

DTS: Distancia a la piel

CCM: Cirugía conservadora de mama

ypT0: Ausencia total de componente invasivo según la 8ª edición del American Joint Committee sobre el Cáncer (AJCC)

Introducción

Los cánceres de mama con receptores de estrógenos positivos (ER +)/HER2 negativos (HER2-) ≤ 2 cm suelen tener un pronóstico favorable debido a su comportamiento y características moleculares, con tasas mínimas de recurrencia y metástasis a distancia en un plazo de 5 años [1]. Según las directrices de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), el tratamiento estándar es la cirugía conservadora de mama (CCM), seguida de terapia adyuvante, como radioterapia y hormonoterapia [2].

Las técnicas ablativas percutáneas ofrecen múltiples ventajas sobre la cirugía convencional. Estos tratamientos se realizan con agujas de calibre fino, guiadas por técnicas de imagen como la ecografía (US) o la tomografía computarizada (TC). Consiguen una extraordinaria precisión, administrando sustancias o energía capaces de destruir los tumores preservando el tejido circundante.

Diversas técnicas utilizan altas temperaturas para la ablación, como la radiofrecuencia, microondas y el láser. La crioablación es un tipo diferente de ablación térmica que expone los tejidos a un frío extremo, alcanzando temperaturas de -40° . Este método ha obtenido la aprobación de la Sociedad Americana de Cirujanos de mama y la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de fibroadenomas de menos de 4 cm.

En 2023 Díaz de Bustamante et al. publicaron su experiencia en el manejo de fibroadenomas con crioterapia [3], [4], [5].

La crioablación ofrece varias ventajas, como causar mínimo daño a los tejidos adyacentes, eliminando la necesidad de sedación debido a sus propiedades anestésicas intrínsecas.

Debido a su capacidad para introducir antígenos tumorales intactos o mínimamente degradados en el torrente sanguíneo, esta técnica puede inducir una respuesta inmunitaria del huésped contra el tumor. Este efecto inmunogénico en estudio podría facilitar la regresión de tumores fuera de la zona de ablación primaria, conocido como efecto abscopal [3], [6], [7].

Cuando se realiza la crioablación utilizando gas argón o nitrógeno, se produce la destrucción de la ultraestructura celular mediante el protocolo de congelación-descongelación en tres fases.

En la primera fase de congelación, el hielo provoca daño de las membranas y orgánulos y congelación del agua extracelular, aumentando la osmolaridad del espacio extracelular. Durante la fase de descongelación el gradiente osmótico se invierte, impulsando el agua extracelular hacia el interior de la célula, provocando su hinchazón y ruptura. Por último, los efectos nocivos del frío se intensifican durante la segunda fase de congelación.

Un estudio de Oliver et al.[8] informó sobre una cohorte de pacientes no aptos para el tratamiento quirúrgico, que incluía 48 tumores de varios subtipos moleculares y un diámetro medio de 17 mm. Observaron una tasa de control local de la enfermedad del 90%. A la luz de estos hallazgos y de las ventajas de esta técnica, pretendemos evaluar su eficacia en pacientes con indicación de CCM [9], [10]. Los resultados iniciales de los primeros 20 casos de este estudio se publicaron en 2022 [11], [12].

En el presente estudio, realizamos crioablación prequirúrgica en 60 carcinomas ductales infiltrantes (IDC) que medían hasta 2 cm y analizamos las piezas quirúrgicas para evaluar la presencia o ausencia de cáncer invasor residual (RIC).

Dos ensayos clínicos en curso, FROST (Freezing Instead de extirpación de tumores pequeños) y ICE-3 (crioablación de cáncer de mama pequeño de bajo riesgo), examinan la crioablación como posible sustituto de la cirugía. Tras unos resultados preliminares alentadores publicados en 2021 [13], en octubre de 2024 han publicado el seguimiento a cinco años, donde la tasa de recaídas en las pacientes que recibieron tratamiento adyuvante posterior fue del 2,61% y la supervivencia del 96,7% [14].

Material y métodos

El estudio fue aprobado por la junta de revisión institucional y el comité de ética del hospital. Se diseñó como un estudio observacional prospectivo centrado en la validación pruebas diagnósticas e intervencionistas, registrado con el código PI-4841 «Eficacia de la crioablación como tratamiento del cáncer de mama precoz y de bajo riesgo». El estudio se llevó a cabo con el consentimiento informado de todas las pacientes y sin financiación por parte de subvenciones externas ni entidades corporativas.

Población del estudio

En este estudio unicéntrico se incluyeron 59 participantes con 60 carcinomas ductales infiltrantes (IDC) ≤ 2 cm, reclutadas entre marzo de 2021 y junio de 2023. Los participantes fueron informados exhaustivamente por un radiólogo del departamento a cerca de los objetivos y los beneficios potenciales de evitar una futura intervención quirúrgica. Las participantes eran mujeres del área sanitaria atendida por nuestro hospital. Todas las participantes fueron diagnosticadas de cáncer de mama ER + /HER2-, luminal A o B ≤ 2 cm, y fueron remitidas consecutivamente desde las unidades de patología mamaria de los servicios de ginecología o cirugía general de nuestro centro.

Todos los casos se presentaron ante el comité multidisciplinar para cirugía conservadora de mama (CCM) y se seleccionaron para participar en el estudio.

Las evaluaciones por imagen y los procedimientos de crioablación fueron realizados por uno de los siete radiólogos de mama, con experiencia entre 7 y 22 años y dedicación exclusiva a la patología mamaria.

Las herramientas de diagnóstico por imagen incluían mamografía y tomosíntesis con mamógrafo (Siemens Inspiration Prime). Las biopsias con aguja gruesa (BAG) se realizaron con guía de US, utilizando el sistema automático 14G (Acecut de Léleman o Bip-Histocore). La evaluación axilar se realizó mediante ecografía. Todos los tumores se marcaron con semilla ferromagnética.

Los criterios de inclusión para el estudio de crioablación prequirúrgica fueron los siguientes:

Pacientes de 18 años o más, aptos para CCM, sin necesidad de tratamiento sistémico primario, BAG concluyente de IDC ≤ 2 cm visible en ecografía, ER + /HER2- y estado axilar negativo confirmado radiológicamente.

Los criterios de exclusión se definieron como la presencia de un componente intraductal extenso del tumor, evidenciado por la presencia de microcalcificaciones visibles en la mamografía, o realces no masa en la resonancia magnética (MRI) superiores a 2 cm. Las participantes con tumores luminales HER2 + o con afectación axilar detectada mediante ecografía fueron excluidas del estudio.

En el caso de pacientes con IDC/DCIS coexistentes, se aconsejó la MRI para una estadificación precisa, estimación del tamaño tumoral y para excluir realces mayores de 2 cm.

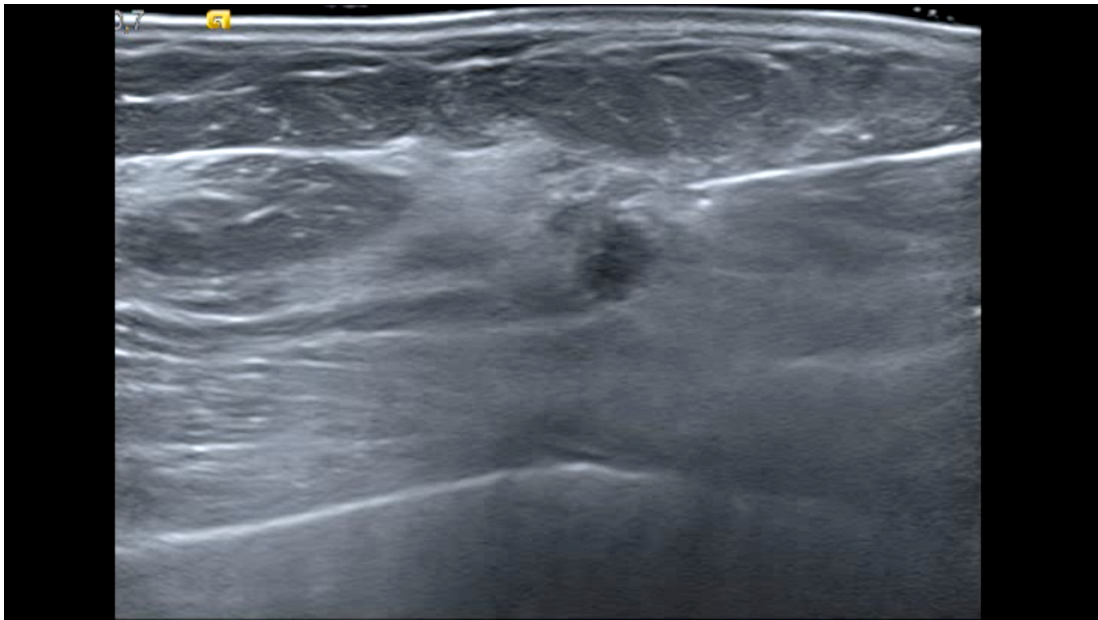
Procedimiento crioablativo

Se realizaron un total de 60 ablaciones tumorales, guiadas por ecografía en la sala de intervencionismo mamario del hospital. Los procedimientos se completaron de forma ambulatoria, sin necesidad de hospitalización posterior de las pacientes.

Los pasos iniciales incluyeron la infiltración de anestesia local seguida de la colocación de una semilla ferromagnética en el tumor, utilizando un coaxial de 18G (Magseed Sysmex) o 14G (Sirius), según la disponibilidad.

Utilizando el mismo punto de entrada del anestésico local, 5 ml de lidocaína al 2%, se introdujo la criosonda guiada por ultrasonidos con el ecógrafo (Siemens Acuson 2000). El dispositivo de crioablación utilizado en el estudio fue el (ICEfx Galil Boston Scientific) y las botellas de gas argón fueron suministradas por el hospital. Las agujas utilizadas fueron (IceSphere) 17G o (IcePearl) 14G. La elección de la aguja se determinó en función del tamaño tumoral y la presencia o no de un componente intraductal asociado al tumor infiltrante.

El protocolo estandarizado de triple fase (congelación-descongelación pasiva-congelación) se aplicó según las instrucciones del fabricante, con una duración de diez minutos por fase. El seguimiento se realizó por ultrasonidos para observar el crecimiento de la bola de hielo en tiempo real, asegurándonos que los márgenes del tumor quedaban completamente cubiertos al menos 1 cm, y para evaluar la proximidad del frente de hielo a la superficie cutánea. **Vídeo.**



En los casos donde los tumores estaban situados superficialmente y la bola de hielo se acercaba a la piel, se aplicó una bolsa de suero salino caliente para evitar quemaduras por frío. La bolsa se colocó sobre la superficie cutánea de la mama, protegida con una gasa quirúrgica estéril y abundante gel ecográfico para evitar adherencias. No se practicó la hidrodisección salina descrita por otros autores [11], [12].

Tras la crioablación, se realizó una mamografía de control para verificar la correcta colocación de la semilla insertada en el tumor previo al procedimiento crioablativo. Las intervenciones quirúrgicas se programaron en función de la disponibilidad de quirófano y la prioridad clínica, sin que se viese afectado el tiempo hasta la cirugía.

La evaluación histológica de las biopsias con aguja gruesa, y de las piezas de tumorectomía, se llevó a cabo en el servicio de anatomía patológica del hospital, de acuerdo con las directrices más recientes del Colegio de Patólogos de Australasia. Fueron supervisados por tres patólogos expertos en tumores mamarios.

Los márgenes de cada muestra se marcaron con tinta china para indicar la orientación adecuada de la pieza y quedó documentada la distancia a cada borde. La fijación de la muestra osciló entre 12 y 72 horas. Se incluyó, al menos, un bloque de cada margen quirúrgico, así como la totalidad del tumor o lecho tumoral.

Análisis estadístico

Las variables clave consideradas en este estudio incluyen:

Cáncer invasivo residual, grado histológico, PR, Ki 67, DCIS, subtipo histológico, tiempo hasta la cirugía, semilla, aguja, distancia a la piel y resonancia magnética de estadiaje realizada o no.

El tamaño muestral de 60 casos alcanzó una potencia de 0,62. Para alcanzar una potencia de 0,80, sería necesario un tamaño muestral de 91. El reclutamiento de casos con una cohorte mayor ya está cerrado.

El análisis inicial incluyó la prueba exacta de Fisher para identificar cualquier asociación significativa entre «cáncer invasivo residual» y las otras variables categóricas. Para las covariables continuas se utilizaron modelos de regresión logística univariable. De las covariables como DCIS, semilla, tamaño y el tiempo hasta la cirugía se preseleccionaron para un modelo multivariable, cada una de ellas con un valor p de prueba univariable $< 0,25$.

Posteriormente se evaluaron los modelos de regresión logística, considerando factores de confusión potenciales, y se propuso el modelo de regresión logística bivariable con mejor ajuste.

Resultados

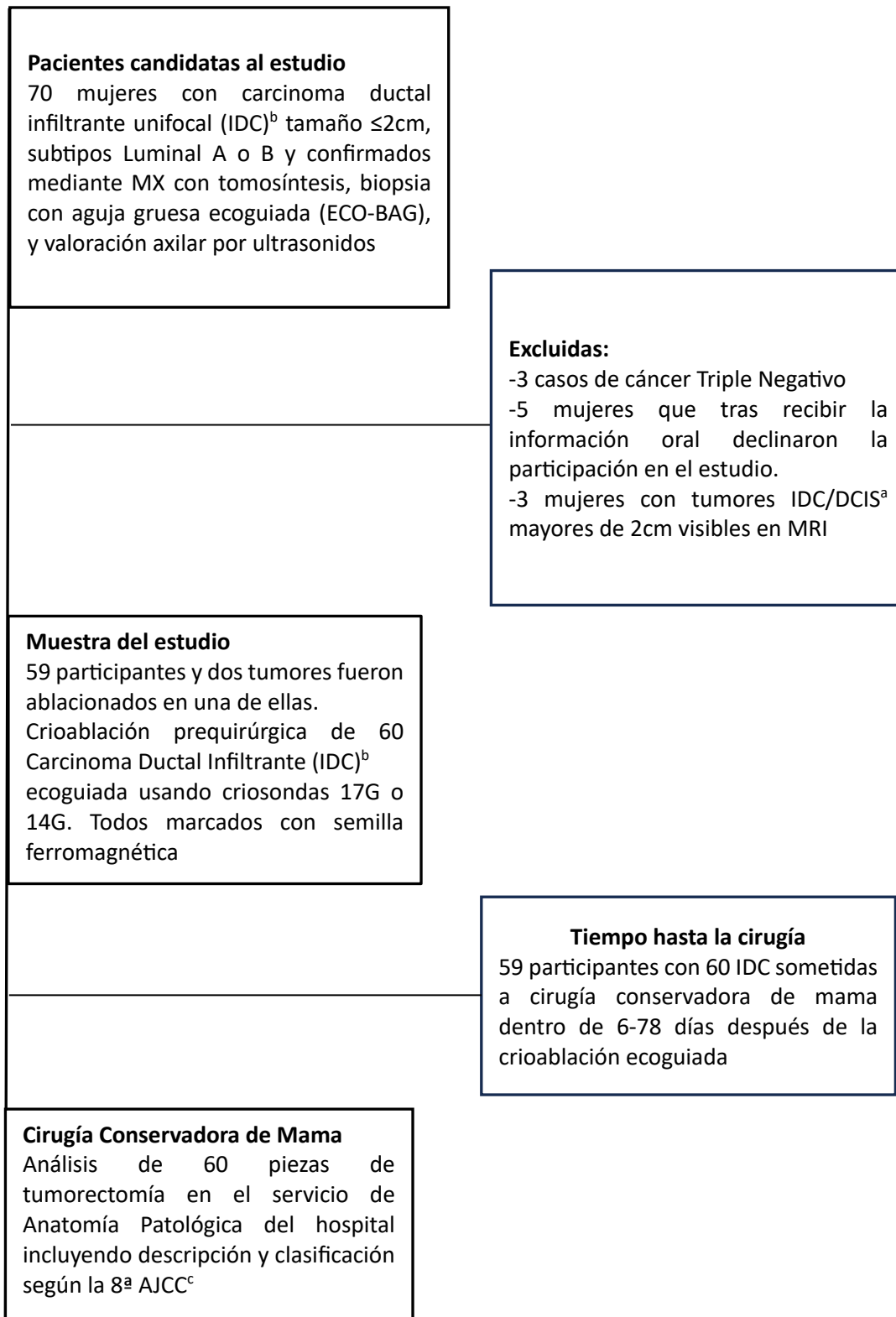
Un total de 70 participantes con 71 IDC de bajo riesgo ≤ 2 cm fueron remitidas desde el comité multidisciplinar de patología mamaria del hospital para crioablación prequirúrgica.

Once fueron excluidas: tres por cáncer triple negativo, tres debido a un tamaño mayor a 2 cm en MRI, y cinco se negaron a participar.

La ablación preoperatoria se realizó en 59 mujeres, 60 IDC de bajo riesgo ≤ 2 cm.

(Fig. 1). Diagrama de flujo. 70 participantes propuestos por el comité multidisciplinar para cirugía conservadora de la mama y crioablación prequirúrgica. Once de ellas fueron excluidas porque no cumplían los criterios de inclusión.

Fig. 1 Diagrama de flujo



Nota: ^aDCIS: Carcinoma Ductal In situ. ^bIDC: Carcinoma Ductal Infiltrante. ^cAJCC: Comité Americano sobre el cáncer.

70 participantes propuestos por el comité multidisciplinar del hospital para cirugía conservadora de mama y crioablación prequirúrgica. Once de ellas fueron excluidas por no reunir los criterios de inclusión.

En la **tabla 1: Resumen de tumores crioablacionados ≤ 2 cm** se detallan las características histológicas de los tumores de mama crioablacionados ≤ 2 cm, así como como su tamaño, estadio, tipo de semilla, tipo de aguja, distancia a la superficie cutánea, efectos adversos y tiempo transcurrido desde la crioablación hasta la cirugía.

De los 60 tumores, 23 eran G1 (38%) y 37 G2 (62%); todos eran ER + /HER2-, mientras que 7 (12%) eran negativos para el receptor de progesterona (PR-). EL valor promedio del índice de proliferación Ki 67 fue de $13 \pm 7,2\%$ (rango 3-30%), con 34 clasificados como luminal A y 26 como luminal B. El tamaño medio del tumor mediante ecografía era de 10 ± 4 mm.

Tabla 1. Resumen tumores de mama crioablacionados ≤ 2 cm

Características	IDC n=60
Edad rango	63 $\pm$ 8 31-81
Grado tumoral Bajo (G1) Moderado (G2)	23 (38) 37 (62)
Receptores Hormonales Receptores Estrógenos positivos (ER+) Receptores Progesterona (PR+) Her2 negativo (Her2-)	60 (100) 53 (88) 60 (100)
Ki 67 Media $\pm$ SD rango	13 $\pm$ 7,2 3-30
Subtipo Luminal A Luminal B	34 (57) 26 (43)
Tamaño tumoral por ultrasonidos (mm) Media $\pm$ SD rango	10,1 $\pm$ 3,6 4-20
Estadio T1a $\leq$ 5mm T1b >5mm-10mm T1c >10mm- $\leq$ 20mm	5 (8) 35 (58) 20 (33)
Distancia a la superficie cutánea (mm) Media $\pm$ SD rango	9 $\pm$ 3,2 2-18
Localización mamaria Mama derecha Mama Izquierda	32 (53) 28 (47)
Programa screening (DEPRECAM)	30 (50)
Efectos adversos post-procedimiento Leves	4 (7)

Tiempo hasta la cirugía (días) Media $\pm$ SD rango	21,8 $\pm$ 13,8 (6-78)
Agujas de Crioablación (IceSphere) 17G (IcePearl) 14 G	40 (67) 20 (33)
Semilla (Sysmex) 18G (Sirius) 14G	45 (75) 15 (25)

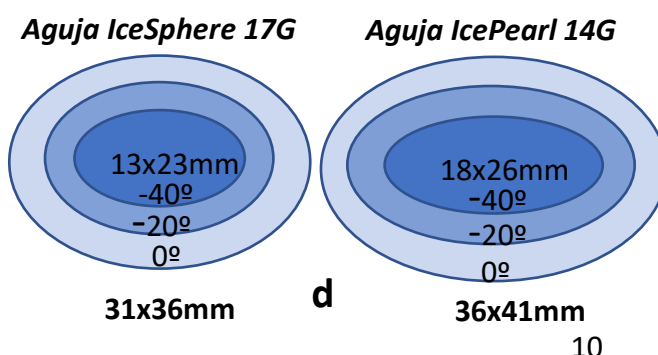
Nota. - A menos que se especifique lo contrario, los datos son números de cánceres con porcentajes entre paréntesis. -IDC = Carcinoma ductal infiltrante. Los datos son la media $\pm$ desviación estándar. Los datos entre paréntesis son porcentajes. (IceSphere) = Aguja 17G. (IcePearl) = Aguja 14G. - Rango: valor mínimo y máximo. Los datos entre paréntesis son porcentajes.

Cuarenta pacientes fueron sometidos a crioablación con una aguja (Ice-Sphere) 17G y 20 con una criosonda (IcePearl) 14G.

Cuarenta y siete fueron marcados con una semilla ferromagnética (Sysmex) 18G, mientras que en 13 tumores se utilizó una semilla (Sirius) 14G. **(Fig. 2 a-d) Sistema de crioablación con gas argón**

El tiempo medio transcurrido entre la ablación y la cirugía fue de 22 días. Setenta y ocho días fue el tiempo más largo que una participante esperó entre ambos procedimientos. Esta paciente se consideró inicialmente no candidata a cirugía debido a sus comorbilidades, pero posteriormente fue revalorada como operable e incluida en el estudio.

Figura 2. Sistema de Crioablación con Argón ICEfx Galil Boston Scientific



- (a). Botella de gas argón e interfaz de usuario intuitiva con ocho puertos para conexión de agujas.
 (b). Aguja de crioablación IcePearl 14G (c). Bola de hielo visible durante el test de la sonda.
 (d). Rango de tamaños de zonas ablativas en forma elipsoidal y esférica.

Los resultados se han analizado según el tipo de tumor, distinguiendo entre IDC puro o IDC mixto.

El “IDC puro” se define como carcinoma ductal infiltrante en ausencia de carcinoma intraductal, detallado por el patólogo tras analizar, al menos tres cilindros, de la BAG obtenidos mediante aguja 14G para el diagnóstico de la enfermedad.

El “IDC mixto” se define como carcinoma ductal infiltrante (IDC), diagnosticado tras la obtención de al menos tres cilindros de tejido con una BAG 14G, y además se precisa en el informe la existencia carcinoma ductal in situ (DCIS), incluyendo una descripción del grado, patrón arquitectónico (sólido, cribiforme, papilar o comedón), y la presencia o ausencia de necrosis o microcalcificaciones (**Tabla 2**).

Tabla 2. Análisis de la pieza quirúrgica post-crioablación según la BAG diagnóstica

Variables analizadas	RIC ^a	Ausencia IDC residual	Tamaño (mm)	DCIS ^d nidos	Aguja	Semilla
IDC puro ^b n= 38(63) rango ⁱ	1(3)	37(97)	9.6 ± 3,7 4-20	4(10)	(IceSphere) ^e 29(76) (IcePearl) ^f 9(24)	(Sysmex) ^g 30(79) (Sirius) ^h 8(21)
IDC mixto ^c n=22(37) rango ⁱ	4(18)	18(82)	11 ± 3,2 5-19	5(23)	(IceSphere) ^e 11(50) (IcePearl) ^f 11(50)	(Sysmex) ^g 17(77) (Sirius) ^h 5(23)

Nota. -^aRIC: Cáncer Invasivo Residual - ^bIDC puro= el informe del patólogo no refleja la presencia de DCIS asociado en los cilindros de la BAG. -^cIDC mixto= El informe del patólogo detalla la presencia de DCIS asociado en la BAG. -^dDCIS: carcinoma ductal "in situ". -^eAguja IceSphere=17G; ^fIcePearl=14G. -Introduccion semilla ferromagnética ^g(Sysmex)=18G. ^h(Sirius)=14G. - ⁱRango: valor mínimo y máximo. Los datos entre paréntesis son porcentajes.

De los 60 tumores ≤ 2 cm que fueron sometidos a crioablación:

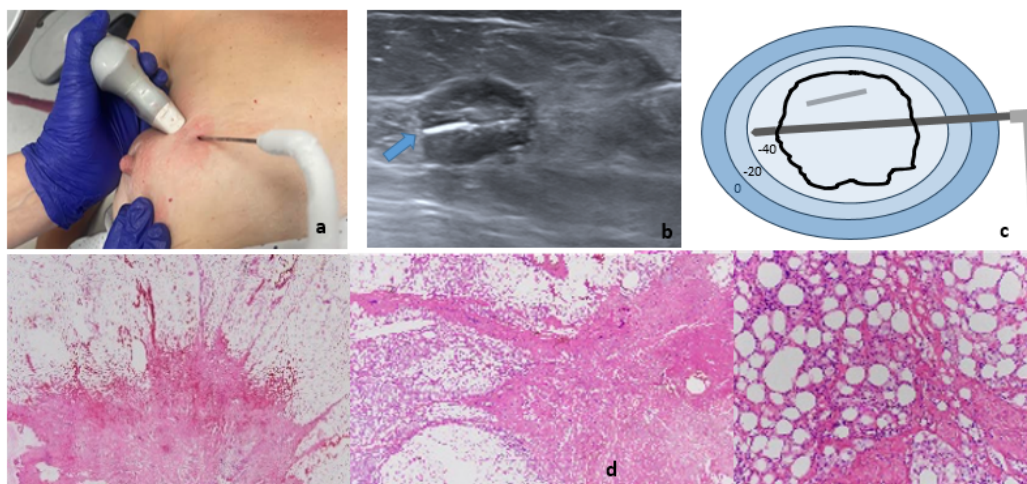
Treinta y ocho correspondieron a IDC puros con un tamaño medio de tamaño de 9,6 ± 3,7 mm. De ellos, 29 fueron tratados con (IceSphere) y 9 con (IcePearl).

En 37 casos el Cáncer Invasivo Residual (RIC) estaba ausente, y sólo en uno de ellos se observaron cambios intensos tras la crioablación con nidos aislados de IDC que medían 5 mm en total. Se categorizó como pT1aN0Mx según la 8ª clasificación pTNM de la AJCC. Los 37 restantes mostraron cambios intensos tras el tratamiento y el patólogo los etiquetó como pTON0Mx.

En cuatro casos se describieron nidos de DCIS alejados de la zona de crioablación, lo que indica una tasa de eficacia del 97% para el IDC puro. **Figura 3 (a-d) IDC puro.**

La única paciente en la que la ablación no tuvo éxito no tenía MRI de estadiaje previa, dado el contexto histológico de cáncer de mama “puro”.

Figura 3: IDC Puro de 19mm CSI MD



(a) Técnica percutánea guiada por ecografía. (b) Nódulo irregular de 19mm con una semilla Sirius localizada dentro del tumor (flecha azul). (c) Representación esquemática del procedimiento utilizando la aguja IcePearl. (d). Fibrosis cicatricial y necrosis hemorrágica postcrioablación. Ausencia de componente infiltrante residual.

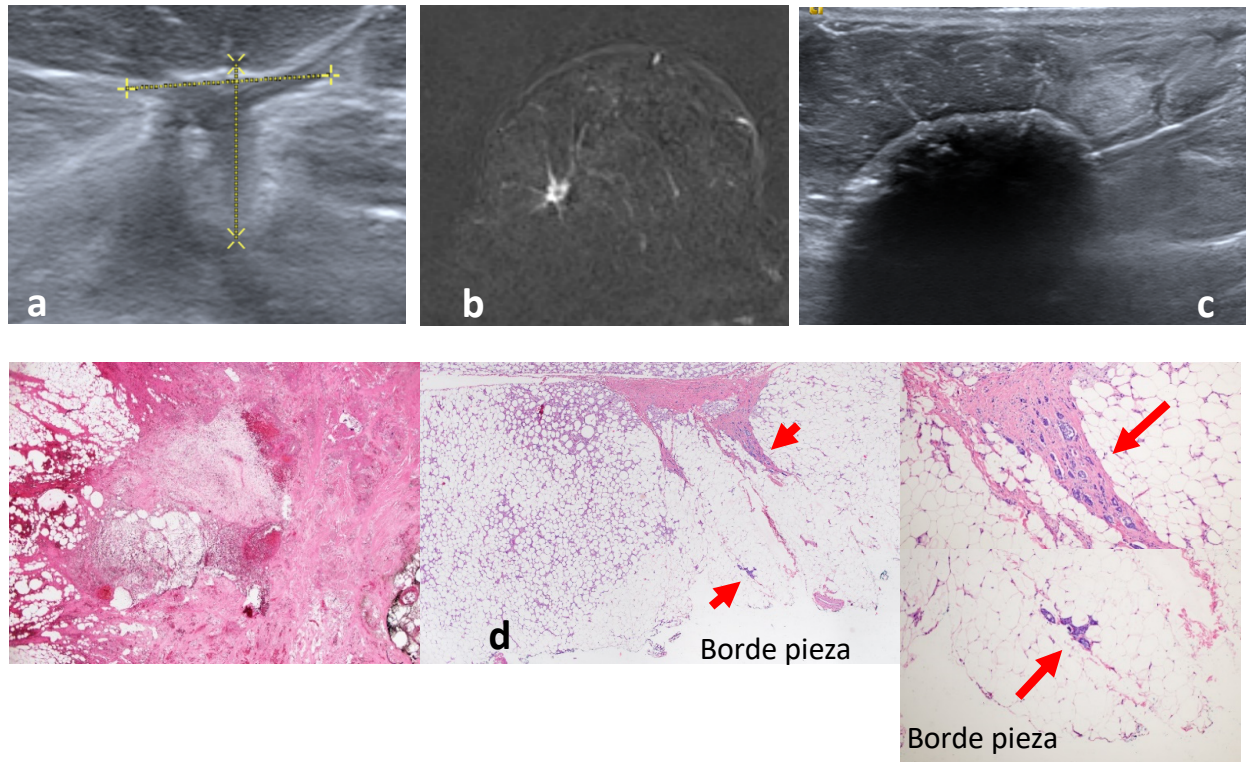
Veintidós eran IDC mixtos, con un tamaño medio de $11 \pm 3,2$ mm. La mitad fueron tratados con (IceSphere) y la otra mitad con (IcePearl). Cuatro casos manifestaron intensos cambios tras el tratamiento, mostrando focos de RIC de entre 1-4 mm, clasificados como ypT1aN0Mx. Así pues, la eficacia del procedimiento para IDC mixtos fue del 82%.

De los 22 casos de IDC/DCIS, 18 se sometieron a MRI y 4 declinaron la prueba. De los 4 procedimientos ablativos fallidos, la MRI de estadiaje no se realizó en dos de ellos.

En todos los especímenes quedó reflejado por el patólogo la existencia de márgenes libres de tumor. Cinco de las piezas quirúrgicas contenían nidos de DCIS alejados del lecho tumoral. **Figura 4 (a-d) IDC Mixto.**

En todos los casos, la semilla fue localizada con precisión por el cirujano. La radiografía de la muestra se utilizó para la confirmación radiológica de la presencia del tumor y de la semilla adyacente.

Figura 4 IDC Mixto. Mujer de 45 años diagnosticada de carcinoma ductal invasor (IDC) en el cuadrante inferoexterno de la mama derecha. La figura ilustra el proceso de crioablación y el posterior análisis anatomopatológico de la muestra extirpada

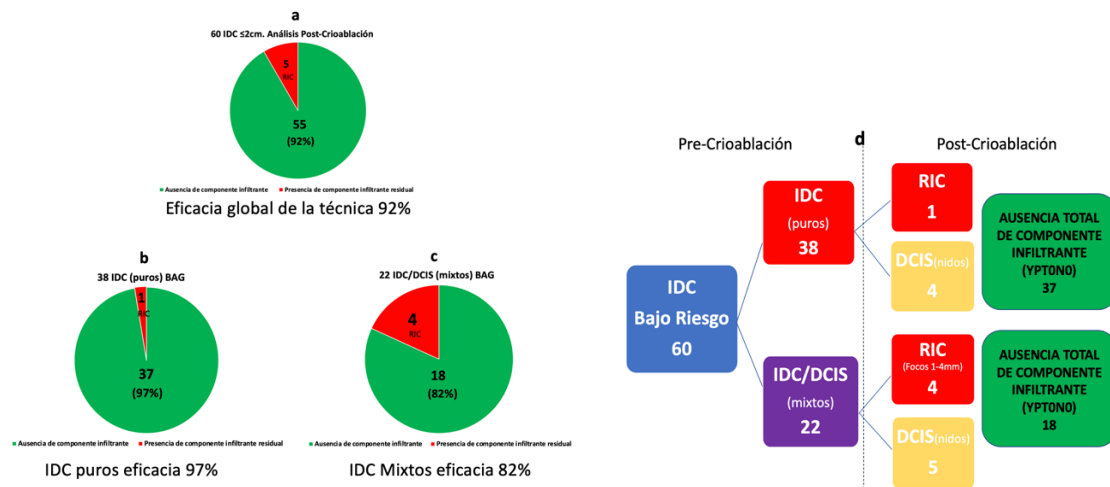


- (a) Nódulo mal delimitado visible por US de 14mm.
- (b) La resonancia magnética revela una captación tipo masa con bordes espiculados.
- (c) La bola de hielo generada por la aguja IcePearl ha engullido el tumor.
- (d) Intensos cambios postcrioablación con una zona central hemorrágica desprovista de malignidad. En la zona periférica de la esteatonecrosis se observan nidos de DCIS y varios focos de RIC de 2 mm (flechas).

Nota: - RIC: Cáncer invasivo residual. - DCIS: Carcinoma Ductal In situ.

El análisis macroscópico reveló una lesión hemorrágica central violácea, con un marcador metálico (semilla) y un halo amarillento prominente, correspondiente a esteatonecrosis.

Figura 5 (a-d) Análisis de la eficacia de la crioablación en 60 casos de cáncer de mama precoz y de bajo riesgo. Diagrama de resultados.



- (a) Eficacia global con cinco casos fallidos.
- (b) Eficacia para IDC puros. De 38 casos, en uno falló la técnica.
- (c) Eficacia en casos IDC mixtos. De 22 casos, en cuatro fracasó.
- (d) De los 38 casos de IDC puro, 37 carecían de componente infiltrante, mientras que 1 presentaba cáncer invasor residual (RIC). Entre los 22 casos de IDC mixto, la ausencia de componente infiltrante residual se observó en 18 casos, y el RIC estuvo presente en 4 casos.

Análisis estadístico

Los resultados indican que existe una relación significativa entre las variables DCIS y Tamaño, con la presencia de Cáncer Invasivo Residual (RIC) ($p = 0,09$, IC 95%), con una odds ratio positiva. Un DCIS positivo y un mayor tamaño tumoral aumentan la probabilidad de RIC, con una odds ratio (OR) para el DCIS de 7,43 y una OR para el tamaño de 1,27 (**Tabla 3**)

Otras variables, como el estado de PR, el tiempo transcurrido hasta la cirugía, tipo de semilla, grado o subtipo histológico, no se correlacionaron con la presencia de RIC en la muestra de tumorectomía.

Tabla 3. Análisis estadístico de las variables relacionadas con RIC

Resultados de la prueba exacta de Fisher (variables dicotómicas) y de la Regresión Logística Univariante (variables continuas).

Nombre de la variable (dicotómica)	Fisher's exact test p-value
Grado histológico	1
PR	0.475
DCIS	0.056
Subtipo	0.640
Semilla	0.094
Aguja	0.322
MRI	0.648

Nombre variable (continua)	Modelo de regresión logística univariable. Variable p-value
Tamaño	0.061
Ki:67	0.799
Tiempo hasta la cirugía	0.063
Distancia a la superficie cutánea	0.208

Asociación significativa p value <0.25

Resultados de los modelos de regresión logística bivariable mejor ajustados. N=60

	Number of obs = 60
	LR chi2(2) = 7.30
	Prob > Chi2 = 0.0260
Log likelihood = -13.560805	Pseudo R2 = 0.2120

Residual Invasive Cancer	Odds ratio	Std. err.	z	P> z	[95% conf. interval]	
1.DCIS	7.4372	8.875787	1.68	0.093	.7170658	77.1365
Size	1.274562	.1835949	1.68	0.092	.9610567	1.690334
_cons	.0017177	.0037232	-2.94	0.003	.0000254	.1202059

DISCUSIÓN

El cáncer de mama es el cáncer más comúnmente diagnosticado en el mundo, con una mayor incidencia en los países desarrollados.

Las tasas de diagnóstico precoz son altas, lo que garantiza que numerosos tumores pequeños sean tratables quirúrgicamente [15], [16]. Actualmente, estamos inmersos en una fase de desescalada en cuanto al tratamiento.

En nuestro estudio, la crioablación erradicó eficazmente el 97% de los IDC puros y el 82% de los IDC mixtos.

Entre las variables examinadas, tanto el DCIS como el tamaño del tumor muestran una correlación positiva significativa con el RIC (p = 0,09, IC 95%). El DCIS positivo aumenta significativamente el cociente de probabilidad de encontrar cáncer invasor residual en el espécimen quirúrgico tras la crioablación, con una OR de 7,43. Del mismo modo con cada unidad de aumento (mm) en el tamaño del tumor, la OR para

enfermedad invasiva residual aumenta 1,2. Estos resultados concuerdan con los publicados por Poplack et al. [17].

La presencia de nidos de DCIS lejos del foco de crioablación no influye en el tratamiento ni en el pronóstico de las pacientes, ya que todas las piezas de tumorectomía tenían márgenes quirúrgicos libres.

Diferentes estudios han demostrado que los tumores T1-T2 unifocales pueden mostrar focos de carcinoma invasivo subclínico o focos de carcinoma ductal “in situ” alejados del tumor primario. Holland publicó un examen de muestras de mastectomía en pacientes diagnosticadas de IDC, revelando que el 20% de los cánceres invasivos T1-T2 tenían focos alrededor situados a 2 cm del tumor primario, y en el 43% se extendían más allá de este límite [18].

En 2013 se publicó un documento de consenso, elaborado por un panel multidisciplinar de expertos, en el que se indica que si un cáncer infiltrante se extirpa quirúrgicamente por completo (márgenes libres de tumor confirmados por patología), no existe un mayor riesgo de recaída si los pacientes completan los tratamientos adyuvantes posteriores como la radioterapia (RT) y la terapia endocrina [2], [19]. Fuera de las zonas de crioablación, es probable que los nidos de DCIS desaparezcan tras la RT adyuvante [20].

El análisis de las características clinicopatológicas entre pacientes con IDC e IDC/DCIS revela que los tumores mixtos presentan más de un 50% de multifocalidad en comparación con los tumores puros. Además, un análisis llevado a cabo mediante FDG-PET sugiere que los tumores IDC/DCIS unifocales pueden presentar una multifocalidad radiológicamente no detectada [21].

El impacto de varios factores en la elevada tasa de reexcisión tras la cirugía conservadora de la mama (CCM) también se ha examinado. Un estudio destacó el papel crucial de la coexistencia de DCIS en la producción de márgenes positivos, ya que la delimitación, en estos tumores puede ser difícil [22]. Una estimación precisa del tamaño tumoral es fundamental para la selección de la criosonda. Se reconoce una subestimación sustancial mediante ecografía en el carcinoma lobulillar invasivo (ILC) y en el IDC/DCIS [23], [24].

Algunos autores sostienen que la MRI es el mejor predictor del tamaño tumoral, especialmente en los tumores mixtos. La presencia de DCIS reduce la visibilidad de la lesión y la definición del margen [25], [26]. Así pues, en los tumores infiltrantes mixtos, la bola de hielo generada durante la crioablación debe abarcar ampliamente el tamaño del tumor, estimado tanto por ecografía como por MRI.

Si bien reconocemos que 60 casos pueden no constituir una muestra grande, en los casos 9 y 14 de nuestra serie existió RIC en la pieza quirúrgica, y ambos eran tumores IDC/DCIS de 10 y 12 mm tratados con agujas IceSphere. A raíz de estos casos, optamos por elegir sondas que permitieran la formación de bolas de hielo más grandes. En los 3 pacientes siguientes con tumores mixtos de 10 y 12 mm tratados con sondas IcePearl 14G, la técnica concluyó con éxito.

Idealmente, tal y como indica el fabricante de la sonda, lo óptimo es rodear completamente el tumor con un margen de 5-10 mm en su diámetro mayor. A 0°C, el hielo es visible, pero puede no ser letal. Las temperaturas letales se alcanzan a -20°C y a -40°C. Un tumor más grande, de hasta 12 mm, puede recubrirse con márgenes suficientes de 5 mm utilizando una aguja IceSphere, ya que puede alcanzar un área letal de aproximadamente 22 mm x 28 mm.

Sin embargo, cuando se trata de tumores IDC/DCIS, en los que establecer los márgenes y el tamaño del tumor puede ser más difícil, el uso de una aguja IcePearl aumentará la probabilidad de éxito del tratamiento, ya que podemos garantizar una zona letal máxima de 27 mm x 32 mm.

Basándonos en nuestra experiencia, una criosonda 17G es adecuada para tumores ≤ 12 mm sin DCIS en la BAG diagnóstica y ≤ 10 mm si el tumor asocia componente intraductal.

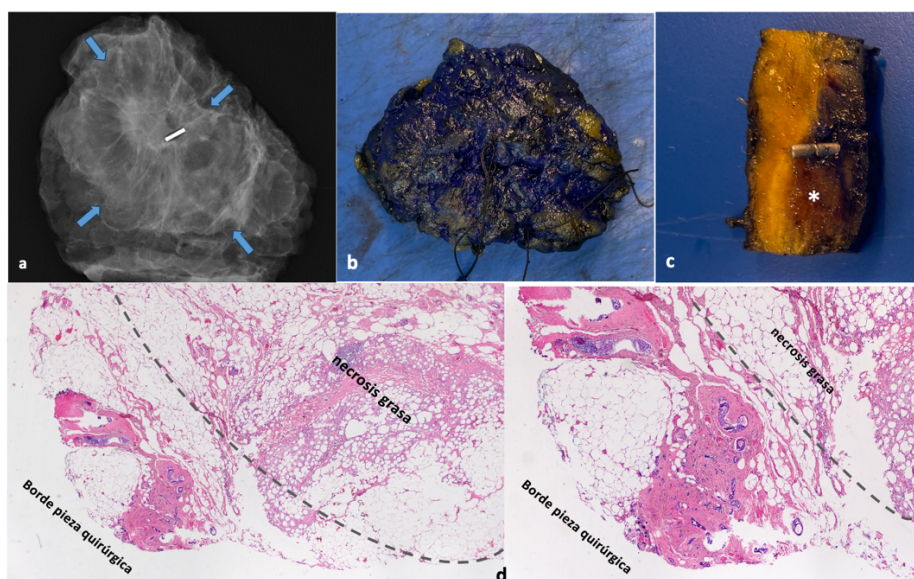
En 2004, Sabel et al. [27] informaron de una tasa de éxito del 100% con crioablación mediante gas argón para tumores menores de 1 cm y del 82% para aquellos inferiores a 2 cm, tras estudiar 27 piezas quirúrgicas de tumores previamente ablacionados.

En dos estudios sobre crioablación de tumores de mama publicados en 2015 y 2016, se notificaron tasas de éxito del 92-95% si los nidos de carcinoma “in situ” alejados de la zona ablacionada no se consideraban como fracasos [17], [23].

Nuestros hallazgos se alinean con los datos publicados por Poplack et al. [17], que hallaron casos de componente infiltrante residual en tumores con DCIS no manifestados mediante microcalcificaciones detectables en mamografía previa a la ablación.

De forma similar, nuestros patólogos describieron focos milimétricos de RIC en la periferia de las muestras, no en el centro del lecho de crioablación. Creemos que la técnica deja de ser eficaz cuando los tumores superan las dimensiones de la bola de hielo. **Figura 6 (a-d) Imágenes macroscópicas y microscópicas de la pieza quirúrgica**

Figura 6. Imágenes macroscópicas y microscópicas de la pieza quirúrgica



(a) Representación radiográfica de la pieza quirúrgica que revela la coexistencia del tumor, la semilla y una región periférica que muestra necrosis grasa posterior a la crioablación (flechas azules). (b) Vista macroscópica de la pieza marcada con tinta. (c) Uno de los filetes seriados a través del centro de la necrosis hemorrágica * con semilla (Sirius). (d) Focos de dos milímetros de cáncer invasor residual (RIC) alejados de la necrosis grasa marcada con la línea discontinua y próximos a la periferia del espécimen, manteniendo separación con el margen entintado. ypT1aN0Mx.

Seis pacientes refirieron molestias leves que no justificaron intervención, y sólo uno experimentó dolor de moderado a severo que respondió bien a la analgesia oral estándar y a la medicación antiinflamatoria. Sólo un paciente presentó una vesícula cutánea pequeña (5 mm).

Cuatro de los 5 casos en los que quedaron focos de RIC tras el procedimiento correspondían a tumores que contenían DCIS asociado al componente invasor.

Ambas variables, el DCIS y el tamaño del tumor, se asociaron significativamente con el fracaso de la técnica ($p = 0,09$).

Este resultado es coherente con las expectativas, ya que los tumores que coexisten con DCIS muestran una mayor multifocalidad que puede no ser detectada por métodos de imagen. En nuestro centro, la MRI se utiliza para estadificar los tumores luminales de menos de 2 cm que muestran carcinoma intraductal en la BAG diagnóstica.

De las 22 pacientes con IDC/DCIS mixto, 4 rechazaron la MRI. La evaluación posterior de las muestras reveló RIC en 2 de estos casos (50%). Por lo tanto, existió la posibilidad de subestimación del tamaño tumoral en estos casos.

El primer caso de fallo de la técnica fue en un tumor mixto, en el que la participante rechazó la estadificación por RM. El tamaño tumoral se determinó inicialmente mediante ecografía en 12 mm. Sin embargo, una radiografía de la pieza quirúrgica reveló espículas con microcalcificaciones patológicas de hasta 2 cm de

longitud. Además, el patólogo describió un tumor indurado dentro de la muestra, con un diámetro máximo de 16 mm. Esta paciente era la número 12 de nuestra serie, y debido a nuestra limitada experiencia en ese momento, elegimos una aguja 17G que no era la apropiada para el tamaño real del tumor.

En el único caso con un IDC puro de 16 mm que mostró RIC postcrioablación, se utilizó una sonda de 17 G, debido a la falta en ese momento de una aguja de 14G, lo que provocó una cobertura de hielo insuficiente.

La conclusión derivada de nuestro estudio es que la técnica se vuelve ineficaz cuando el tumor supera el tamaño del área de hielo generado. Es crucial realizar una estimación lo más precisa posible del tamaño del tumor, basándose en todos los métodos de imagen disponibles.

La eficacia está relacionada con los diámetros de las bolas de hielo elegidos, la colocación adecuada de la sonda y el tamaño exacto del tumor.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones, como el hecho de estar realizado en un único centro, un tamaño de muestra potencialmente insuficiente y la falta de una estadificación de todos los casos por MRI.

Tras los resultados de estudios como ICE3 y otros, junto con los avances en la desescalada de la cirugía axilar como la omisión de la BSGC basada en las conclusiones del estudio 2023 SOUND, la crioablación puede surgir como una opción de tratamiento viable y segura para los IDC puros ≤ 2 cm [14], [28], [29].

BIBLIOGRAFÍA

- [1] A. Hennigs *et al.*, «Prognosis of breast cancer molecular subtypes in routine clinical care: A large prospective cohort study», *BMC Cancer*, vol. 16, n.º 1, p. 734, sep. 2016, doi: 10.1186/s12885-016-2766-3.
- [2] W. J. Gradishar *et al.*, «Breast Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology», *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, vol. 20, n.º 6, pp. 691-722, jun. 2022, doi: 10.6004/jnccn.2022.0030.
- [3] Z. Habrawi *et al.*, «Cryoablation: A promising non-operative therapy for low-risk breast cancer», *Am J Surg*, vol. 221, n.º 1, pp. 127-133, ene. 2021, doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.07.028.
- [4] S. Roknsharifi *et al.*, «Image-guided Microinvasive Percutaneous Treatment of Breast Lesions: Where Do We Stand?», *Radiographics*, vol. 41, n.º 4, pp. 945-966, ago. 2021, doi: 10.1148/rg.2021200156.
- [5] T. Díaz de Bustamante Durbán *et al.*, «Crioablación guiada con ecografía: tratamiento percutáneo alternativo a la cirugía en las lesiones fibroadenomas de la mama, nuestra experiencia», *Radiología*, feb. 2023, doi: 10.1016/j.rx.2022.12.007.
- [6] A. Olagunju, T. Forsman, y R. C. Ward, «An update on the use of cryoablation and immunotherapy for breast cancer», *Front Immunol*, vol. 13, p. 1026475, oct. 2022, doi: 10.3389/fimmu.2022.1026475.
- [7] H. C. Regen-Tuero, R. C. Ward, W. M. Sikov, y P. J. Littrup, «Cryoablation and Immunotherapy for Breast Cancer: Overview and Rationale for Combined Therapy», *Radiol Imaging Cancer*, vol. 3, n.º 2, p. e200134, feb. 2021, doi: 10.1148/rycan.2021200134.
- [8] J. M. Oliver Goldaracena *et al.*, «Tratamiento percutáneo del cáncer infiltrante de mama en estado clínico I/II mediante crioablación en pacientes sin indicación de cirugía axilar», *Revista de Senología y Patología Mamaria*, vol. 36, n.º 3, p. 100493, jul. 2023, doi: 10.1016/j.senol.2023.100493.
- [9] C. Pusceddu *et al.*, «Cryoablation of Primary Breast Cancer in Patients with Metastatic Disease: Considerations Arising from a Single-Centre Data Analysis», *BioMed Research International*, vol. 2017, p. e3839012, oct. 2017, doi: 10.1155/2017/3839012.
- [10] R. L. Cazzato *et al.*, «Single-Centre Experience with Percutaneous Cryoablation of Breast Cancer in 23 Consecutive Non-surgical Patients», *Cardiovasc Intervent Radiol*, vol. 38, n.º 5, pp. 1237-1243, oct. 2015, doi: 10.1007/s00270-015-1181-5.
- [11] M. L. Huang, K. Tomkovich, D. L. Lane, R. Katta, R. P. Candelaria, y L. Santiago, «Breast Cancer Cryoablation Fundamentals Past and Present: Technique Optimization and Imaging Pearls», *Acad Radiol*, vol. 30, n.º 10, pp. 2383-2395, oct. 2023, doi: 10.1016/j.acra.2023.05.019.
- [12] M. J. Roca Navarro *et al.*, «Efficacy of ultrasound-guided cryoablation in treating low-risk breast cancer», *Radiologia (Engl Ed)*, vol. 65, n.º 2, pp. 112-121, 2023, doi: 10.1016/j.rxeng.2023.03.002.
- [13] R. E. Fine *et al.*, «Cryoablation without excision for low-risk early-stage breast cancer: 3-year interim analysis of ipsilateral breast tumor recurrence in the ice3

- trial», *Ann Surg Oncol*, vol. 28, n.º 10, pp. 5525-5534, oct. 2021, doi: 10.1245/s10434-021-10501-4.
- [14] R. E. Fine *et al.*, «Cryoablation Without Excision for Early-Stage Breast Cancer: ICE3 Trial 5-Year Follow-Up on Ipsilateral Breast Tumor Recurrence», *Ann Surg Oncol*, vol. 31, n.º 11, pp. 7273-7283, oct. 2024, doi: 10.1245/s10434-024-16181-0.
- [15] H. Sung *et al.*, «Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries», *CA Cancer J Clin*, vol. 71, n.º 3, pp. 209-249, may 2021, doi: 10.3322/caac.21660.
- [16] G. Curigliano *et al.*, «De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017», *Annals of Oncology*, vol. 28, n.º 8, pp. 1700-1712, ago. 2017, doi: 10.1093/annonc/mdx308.
- [17] S. P. Poplack *et al.*, «A Pilot Study of Ultrasound-Guided Cryoablation of Invasive Ductal Carcinomas up to 15 mm With MRI Follow-Up and Subsequent Surgical Resection», *American Journal of Roentgenology*, vol. 204, n.º 5, pp. 1100-1108, may 2015, doi: 10.2214/AJR.13.12325.
- [18] R. Holland, S. H. Veling, M. Mravunac, y J. H. Hendriks, «Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery», *Cancer*, vol. 56, n.º 5, pp. 979-990, sep. 1985, doi: 10.1002/1097-0142(19850901)56:5<979::aid-cnrcr2820560502>3.0.co;2-n.
- [19] M. S. Moran *et al.*, «SSO-ASTRO Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery with Whole Breast Irradiation in Stage I and II Invasive Breast Cancer», *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 88, n.º 3, pp. 553-564, mar. 2014, doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.11.012.
- [20] B. Fisher, J.-H. Jeong, S. Anderson, J. Bryant, E. R. Fisher, y N. Wolmark, «Twenty-Five-Year Follow-up of a Randomized Trial Comparing Radical Mastectomy, Total Mastectomy, and Total Mastectomy Followed by Irradiation», *N Engl J Med*, vol. 347, n.º 8, pp. 567-575, ago. 2002, doi: 10.1056/NEJMoa020128.
- [21] I. Sarikaya, A. Sarikaya, A. N. Albatineh, E. Tastekin, y Y. A. Sezer, «Is there a difference in FDG PET findings of invasive ductal carcinoma of the breast with and without coexisting DCIS?», *Asia Ocean J Nucl Med Biol*, vol. 8, n.º 1, pp. 27-35, 2020, doi: 10.22038/aojnmb.2019.41658.1284.
- [22] M. G. Rath *et al.*, «Predictors of resectability in breast-conserving therapy», *Arch Gynecol Obstet*, vol. 286, n.º 4, pp. 1023-1031, oct. 2012, doi: 10.1007/s00404-012-2401-8.
- [23] I. V. Gruber *et al.*, «Measurement of tumour size with mammography, sonography and magnetic resonance imaging as compared to histological tumour size in primary breast cancer», *BMC Cancer*, vol. 13, p. 328, jul. 2013, doi: 10.1186/1471-2407-13-328.
- [24] B. Pritt, T. Ashikaga, R. G. Oppenheimer, y D. L. Weaver, «Influence of breast cancer histology on the relationship between ultrasound and pathology tumor size measurements», *Mod Pathol*, vol. 17, n.º 8, Art. n.º 8, ago. 2004, doi: 10.1038/modpathol.3800138.
- [25] A. B. Cuesta Cuesta *et al.*, «Precisión de la resonancia magnética, ecografía y mamografía en la medida del tamaño tumoral y su correlación con el tamaño histopatológico en el cáncer de mama primario», *Cirugía Española*, vol. 97, n.º 7, pp. 391-396, ago. 2019, doi: 10.1016/j.ciresp.2019.04.017.

- [26] J. N. Thai, A. B. Sevrakov, R. C. Ward, y D. L. Monticciolo, «Cryoablation Therapy for Early-Stage Breast Cancer: Evidence and Rationale», *Journal of Breast Imaging*, p. wbad064, oct. 2023, doi: 10.1093/jbi/wbad064.
- [27] M. S. Sabel *et al.*, «Cryoablation of Early-Stage Breast Cancer: Work-in-Progress Report of a Multi-Institutional Trial», *Ann Surg Oncol*, vol. 11, n.º 5, pp. 542-549, may 2004, doi: 10.1245/ASO.2004.08.003.
- [28] I. Jatoi y I. H. Kunkler, «Omission of sentinel node biopsy for breast cancer: Historical context and future perspectives on a modern controversy», *Cancer*, vol. 127, n.º 23, pp. 4376-4383, dic. 2021, doi: 10.1002/cncr.33960.
- [29] O. Gentilini y U. Veronesi, «Staging the Axilla in Early Breast Cancer: Will Imaging Replace Surgery?», *JAMA Oncol*, vol. 1, n.º 8, p. 1031, nov. 2015, doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2337.