

112402

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

TERMOTERAPIA CON ALTA FRECUENCIA EN CÁNCER DE MAMA INVASOR
CON ESTADIO TEMPRANO. ESTUDIO PILOTO.

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN CIRUGÍA
ONCOLOGICA
PRESENTA.
DR. CARLOS ALBERTO RAMÍREZ ALVARADO

ASESOR.
DR. CARLOS ROBLES VIDAL.

MÉXICO, D. F. 2004.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ASESOR DE TESIS

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized oval shape at the top, followed by several horizontal and diagonal strokes that trail off to the right.

DR. CARLOS ROBLES VIDAL

[Handwritten signature]

JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA

[Handwritten signature]

DR. ANGEL HERRERA GOMEZ

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
AV. SAN FERNANDO No. 22 C.P. 14080
MEXICO, D.F.
26 FEB. 2004
SUBDIRECCION DE EDUCACION
MEDICA

INDICE

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Carlos Alberto

Ramirez Alarado

FECHA: 22-04-2004

FIRMA: 

PAGINA

1.0	Resumen	5
2.0	Objetivo	6
3.0	Antecedentes	7
4.0	Información del equipo de termoterapia.	11
5.0	Criterios de elegibilidad	12
6.0	Evaluación pre-tratamiento	13
7.0	Plan de tratamiento	14
8.0	Evaluación patológica	16
9.0	Consideraciones estadísticas	17
10.0	Financiamiento	18
11.0	Procedimiento de consentimiento	19
12.0	Resultados	20
13.0	Conclusiones	23
14.0	Referencias	24
	Anexo 1	26

1.0 RESUMEN

Las diferentes ramas de la oncología han evolucionado hacia procedimientos menos agresivos con la intención de obtener mejor resultado en supervivencia y calidad de vida. En el campo del cáncer de mama estos cambios han impactado en estadios tempranos con procedimiento conservadores de mama y cirugías reconstructivas. Se han desarrollado técnicas de ablación del tumor asistidas por imagen, por ejemplo: biopsia estereotáctica asistida por succión, criocirugía, terapia con láser y termoterapia con alta frecuencia (radiofrecuencia).

El presente es un estudio piloto, experimental, prospectivo y transversal a realizarse entre el Instituto Nacional de Cancerología y el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. El protocolo fue aceptado por los comites científicos de ambas instituciones y por el comité de ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Se incluirán 30 pacientes del sexo femenino, mayores de 18 años de edad con diagnóstico histopatológico de carcinoma mamario invasor de cualquier subtipo histológico con tumores menores de 4cm y axila negativa o adenopatías menores de 1.5cm. sin que presente microcalcificaciones difusas en la mastografía y el tumor debe poder localizarse y definirse por ultrasonido. Se incluirán pacientes hasta estadio clínico IIa. Previo consentimiento informado, las pacientes serán estadatificadas en forma convencional y el manejo quirúrgico del carcinoma mamario será realizado sin variación con las opciones actuales de tratamiento: mastectomía radical modificada o cirugía conservadora según la elección de la paciente y las características particulares de cada caso. Durante el diagnóstico inicial se obtendrá suficiente tejido tumoral para analizar las características del tumor así como para evaluar sus factores pronosticos. Durante el mismo acto anestésico, previo al acto quirúrgico, se realizará la ablación tumoral con radiofrecuencia guiado por ultrasonido y a continuación se realizará la cirugía programada de una manera inicial. La ablación no interfiriera con el procedimiento previamente planeado, y al researse en su totalidad el espécimen quirúrgico, para análisis patológico, no quedara en la paciente tejido necrótico. La terapia adyuvante para cada paciente será administrada según los lineamientos estándares para cada caso en particular. Se realizará evaluación histopatológica de la ablación tumoral y se registrarán los efectos adversos inmediatos de la ablación con radiofrecuencia.

Se analizaron prospectivamente todos los pacientes, se decidió dar replantear el estudio posterior a realizar los primeros diez procedimientos, se encontró una necrosis por H-E de 58.5%, y en la periferia se observaron células malignas morfológicamente intactas. La única manera de poder averiguar la viabilidad de esas células es mediante la tinción de viabilidad celular con NADH-TR, además se realizarán cambios en los watts, instilación de solución salina y tiempo de duración de radiofrecuencia.

No se obtuvo la estandarización de la técnica, pero se continuara replanteara nuevamente el protocolo con los cambios propuestos.

2.0 OBJETIVOS

OBJETIVOS PRIMARIOS:

Estandarizar la técnica para la utilización de la radiofrecuencia

Evaluar la factibilidad, eficacia y potencial morbilidad de la ablación tumoral en cáncer de mama invasor mediante el uso de líquidos y energía de alta frecuencia (Termoterapia con alta frecuencia inducida).

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

Establecer la morbilidad del uso de la termoterapia con alta frecuencia

3.0 ANTECEDENTES.

En los últimos 30 años, la tendencia en el manejo del cáncer de mama desde el punto de vista quirúrgico ha sido hacia procedimientos menos invasivos y conservando tejido mamario. En 1976 en el congreso de la Sociedad de Cirugía Oncológica (SSO) James Urban lamentaba la pérdida de la racionalidad del tratamiento del cáncer de mama ya que él pensaba que se había cambiado por motivos emocionales de los pacientesⁱ. Sin embargo esa tendencia ha continuado evolucionando y en la actualidad existen estudios con seguimiento de hasta 20 años donde se ha demostrado que la supervivencia no se afecta en casos seleccionados de pacientes con cáncer de mama que son sometidos a cirugía conservadora.^{ii iii}

VEINTE AÑOS DE SEGUIMIENTO. ESTUDIO ALEATORIZADO COMPARANDO CIRUGIA CONSERVADORA VS MASTECTOMIA RADICAL PARA CANCER DE MAMA TEMPRANO

1973-80 701 pts.	Rec	MEG	MPC 177 pts.
349 MRM	8	41.2%	24.3%
352 cuadrán. + Rt	30	41.7%	26.1%
	P>.001	P=1	P=.8

VERONESI. NEJM 2002. 347, 16:1231

VEINTE AÑOS DE SEGUIMIENTO DE UN ESTUDIO ALEATORIZADO COMPARANDO MASTECTOMIA TOTAL, LUMPECTOMIA Y LUMPECTOMIA MAS RADIOTERPIA PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA INVASOR

- 14.3% vs. 39.2 recurrencia en pacientes tratados con lumpectomía + Rt vs. lumpectomía.
- No hay diferencia estadísticamente significativa en los 3 grupos respecto a SLE y SG
- RR 0.97 (95% CI, 0.83-1.14; P=0.74) Lumpectomia + Rt comparado con MRM

FISHER. NEJM 2002. 347,16:1233

Los avances en la tecnología han permitido el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos en el campo de la medicina; en relación a las técnicas de ablación por invasión mínima con potencial para el tratamiento del cáncer de mama tenemos la excisión esteroatáxica, la criocirugía, la terapia intersticial con láser y la ablación con radiofrecuencia. Todos estos métodos tienen por finalidad la ablación del tumor, ya sea mediante la excisión del mismo, o mediante su congelación o destrucción mediante calor ^{iv}

La ablación con radiofrecuencia puede realizarse en quirófano o en una sala de radiología mediante un abordaje percutáneo. El uso de radiofrecuencia para coagular tejido fue descrito por primera vez por W.Clark en 1911 y subsecuentemente fue popularizado en cirugía por el trabajo de Jarvey Cushing y W.T. Bovie. La destrucción de tumores sólidos mediante radiofrecuencia resulta del calor generado por iones intracelulares que se mueven en respuesta a una corriente alterna. La corriente fluye de un electrodo implantado en el tumor a una placa externa colocada en la piel. La hipertermia inducida se piensa que provoca la muerte celular afectando la fluidez de la membrana celular, la estructura proteica del cito esqueleto y la estructura nuclear, incluyendo alteraciones en la replicación del DNA.^v

La física del calor generado alrededor de la punta del electrodo dictamina el tamaño de la zona de ablación según el tamaño del electrodo. El incremento en el tamaño del campo de ablación puede llevarse a cabo por dos métodos: utilizando solución salina la cual fluye por la punta del electrodo con lo que aumenta el área de conducción de la corriente de radiofrecuencia o un electrodo con una punta especial que contiene electrodos secundarios que se introducen en el tumor en forma de estrella.^{vi}

El uso de radiofrecuencia ya ha sido probado y tiene un papel definido que sigue en evolución en el tratamiento de neoplasias hepáticas y renales^{vii}, además de otros órganos sólidos.

Desde la mitad de los noventas, una cantidad importante de estudios americanos han reportado sus resultados de la radiofrecuencia en tumores hepáticos.^{viii ix x} En el estudio de Curley y cols(IX) reporto 169 tumores hepáticos, tratados con radiofrecuencia, 75% se les realizó durante una laparotomía y a un 25% vía percutánea. El seguimiento fue de 15 meses, las recurrencias locales fueron de 1.8%. Las complicaciones en este estudio fueron mínimas (dos abscesos y una hemorragia posterior al procedimiento), y no hubo muertes relacionadas al procedimiento.

La información de las complicaciones de la ablación por radiofrecuencia es descrita de estudios realizados en pacientes con tumores hepáticos realizando el procedimiento durante laparotomía o punciones percutáneas.^{xi} Si el número de complicaciones se divide entre el total de los pacientes, la morbilidad varía desde un 0% en series pequeñas de 10 pacientes con enfermedad hepática, hasta un 31.7% en grandes series heterogéneas. En la experiencia del Centro de Cáncer John Wayne las complicaciones son del 23.7%, pero el porcentaje de pacientes con complicaciones es del 11.7%. La mayoría de complicaciones en el grupo percutáneo, que era el grupo con mayor riesgo médico. En este centro las complicaciones fueron infecciosas (30%) y lesión biliar (14%).

A nivel mundial^{xii} miles de pacientes se han tratado con ablación con radiofrecuencia. En promedio, el grado de complicaciones es bajo (>5%). La causa más común es: sangrado, quemadura de vísceras adyacentes, infección tardía de tejido necrótico. En pacientes con tumores hepáticos sometidos a este procedimiento se han atribuido muertes por sangrado o infección. En conclusión Dood GD basado en su experiencia y en las publicaciones refiere que la ablación es una técnica sencilla, segura y rápida para el tratamiento de metástasis hepáticas.

Referente a la mama, se han realizado estudios en animales in vivo y ex vivo y se han observado buenos resultados en la ablación de tumores mamarios.^{xiii xiv} Se ha utilizado en conjunción de radioterapia para control de cáncer de mama recurrente con invasión a piel.^{xv}

Al respecto de ablación con radiofrecuencia en tumores de mama, los estudios en seres humanos se encuentran en evaluación, siendo muy poca la información en la literatura internacional, sin embargo, se ha

observado un gran potencial. Todos los estudios previos han sido realizados con electrodos que contienen electrodos secundarios.

El primer estudio de ablación por radiofrecuencia en cáncer de mama fue publicado en 1999 por la Universidad de Stanford^{xvi} en donde se realizó la ablación en cinco pacientes, con tumores de 4 a 7 centímetros de diámetro in vivo, realizándose la mastectomía posteriormente. En 2 pacientes se demostró la ablación completa del tumor y en 3 pacientes se encontraron células malignas residuales, sin embargo solo en uno se demostró un foco único de células viables (<1mm), por lo tanto se tuvo un éxito de 80% de ablación en este pequeño grupo. No se presentaron complicaciones peri-operatorias relacionadas a la ablación.

ABLACION POR RADIOFRECUENCIA. PRIMER REPORTE DE UNA NUEVA TECNOLOGIA

- **Se analizó pieza con H-E y NADH-diaforasa**
- **2 casos se observó necrosis total en H-E**
- **3 casos se observaron células sin cambios, y en una existió viabilidad celular**
- **La zona de ablación fue de 0.8 a 1.8cm**
- **No se registraron complicaciones perioperatorias**

JEFFREY. ARCH SURG 1999, 134;1064

En el estudio de Napoles^{xvii}, se realizó la ablación en 26 pacientes con tumores menores de 3 centímetros. Posterior a resección de la pieza quirúrgica, se documentó la coagulación completa del tumor en un 96% de los pacientes (25 de 26 pacientes) y en un paciente se encontró un foco microscópico de células viables. Un paciente (4%) tuvo como complicación relacionada a la radiofrecuencia una quemadura de la piel que se encontraba sobre el tumor.

ABLACION POR RADIOFRECUENCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA PRIMARIO. ESTUDIO PILOTO EN 26 PACIENTES

- **Se observó microscópicamente en H-E trombosis de vasos, nucleos picnóticos, citoplasma eosinófilo.**
- **Con la tinción de NADH-diaforasa no se observaron células viables en 25 de los 26 pacientes (96%)**

IZZO CANCER 2001,92;2038

El M.D. Anderson Cancer Center^{xviii} para esta probando la utilidad de la radiofrecuencia para tratamiento cáncer de mama invasor menor a 2centímetros. El estudio piloto que en un futuro incluirá otros sitios de estudio, incluyendo el Instituto de Cáncer John Wayne y el Centro Médico de Nueva Cork Weill Cornell. El

propósito de este estudio es determinar si la necrosis coagulativa completa de estos tumores puede realizarse con radiofrecuencia. Basados en los resultados de Jeffrey, Izzo y Singlatery indican la radiofrecuencia tiene el potencial para remplazar la resección quirúrgica en el cáncer de mama pequeños. Es necesario realizar otros estudios para determina si el uso de radiofrecuencia es suficiente para el tratamiento local del cáncer de mama, con resultados en recurrencia local y supervivencia equivalentes a los obtenidos con cirugía conservadora. Este estudio se encuentra actualmente en preparación en el Centro de Cancer M.D, Anderson. Dicho estudio prospectivo, esta diseñado para evaluar la seguridad y efectividad de la radiofrecuencia como tratamiento para cáncer de mama, los pacientes se les realizara una biopsia trucut 4 meses posterior al procedimiento y se les vigilara con métodos de imagen y evaluación de calidad de vida cada 6 meses durante los primeros 2 años y posteriormente anual . Los resultados de este estudio indicaran si la radiofrecuencia es oncológica mente y cosmética mente apropiado para el tratamiento local de cáncer de mama.

No hay ningún informe en Latinoamérica acerca de la utilización de éste tipo de tecnología.

4. INFORMACION DEL EQUIPO DE TERMOTERAPIA

El equipo de Berchtold Elektrotom ® 106 HiTT (Termoterapia con alta frecuencia inducida) facilita junto con las conocidas técnicas de diagnóstico por imágenes (ecografía, resonancia magnética, tomografía axila computarizada) un tratamiento mínimamente invasivo con fines paliativos o curativos.

Mediante el uso de líquidos y energía de alta frecuencia controlada por un electrodo de aguja HiTT fino colocado en el centro tumoral, se desnatura térmicamente el volumen de tejido en minutos mediante temperaturas que oscilan entre 56 y 100°C con una vigilancia in vivo preferentemente por ecografía.

Los componentes del equipo son: Generador HiTT y accesorios, bomba de inyección para jeringa de plástico Luer-Lock de 50ml, carro con barra de infusión y enchufe de red y pedal de función para inicio/parada y de energía de alta frecuencia y flujo salino. El equipo se puede desplazar en espacios pequeños y se puede transportar con comodidad a distintas salas de tratamiento.

5. CRITERIOS DE ELIGIBILIDAD

Todas las pacientes ingresadas a los servicios de tumores mamarios del Instituto Nacional de Cancerología y del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran con diagnóstico histopatológico obtenido mediante biopsia por Tru-Cut de carcinoma mamario invasor, serán elegibles para participar en este estudio si cumplen los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSION:

Pacientes del sexo femenino

Edad igual o mayor de 18 años

Ausencia de proceso infeccioso en el preoperatorio

Ausencia de tratamiento con esteroides o inmunosupresores.

Neutrófilos totales mayores a 2000 mcl

Karnofsky mayor 80

No tener cirugía mamaria previa

No haber recibido quimioterapia neoadyuvante.

No haber recibido radioterapia previa en región torácica

Características del tumor

a. Tumor igual o menor de 4cm que pueda ser visualizado claramente por ultrasonido

b. Ausencia de micro calcificaciones difusas en la mamografía

c. Presencia de un margen mayor de 1 centímetro entre el tumor y la piel o el pectoral mayor.

d. Axila sin adenopatías clínicas o con adenopatía única menor de 1.5cm.

e. Ausencia de enfermedad metastásica a distancia

f. Ausencia de componente intraductal extenso o permeación vascular o linfática

Consentimiento informado por parte de la paciente

CRITERIOS DE EXCLUSION

1.- Cáncer de mama y embarazo

2.- Segundas neoplasias

3.- Micro calcificaciones difusas en mastografía

6. EVALUACION PRETRATAMIENTO.

Todas las pacientes serán evaluadas de la siguiente forma:

Historia clínica y examen físico completo.

Pruebas de laboratorio de rutina para el estadiaje de la paciente con cáncer de mama invasor (Citología hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, electrolitos séricos, tiempos de coagulación y determinación del antígeno CA 15.3)

Valoración mamaria bilateral por imagen: Ultrasonido y mamografía.

Telerradiografía de Tórax.

Con los estudios anteriores, la paciente será catalogada con un estadio clínico de acuerdo al manual de estadiaje del cáncer de la AJCC en su sexta edición^{xix}

Valoración cardiopulmonar y anestésica.

Biopsia de la lesión mediante trucut directo o auxiliado por ultrasonido. (Se tomaran por lo menos 3 muestras con el objeto de contar con suficiente tejido para poder determinar todos los factores pronósticos histopatológicos)

Estudio histopatológico de la biopsia obtenida mediante Tru-Cut de la masa tumoral corroborando que se trate de una neoplasia maligna invasora.

- a. Evaluación posterior a tinción con hematoxilina y eosina
- b. Determinación de receptores de estrógeno y progesterona mediante inmunohistoquímica

7. PLAN DE TRATAMIENTO

Posterior a la confirmación histológica de neoplasia maligna invasora de la mama, así como posterior a la evaluación de los exámenes de extensión practicados y decidiéndose que por el estadio clínico la paciente es candidata a iniciar manejo oncológico mediante tratamiento quirúrgico se le expondrán las opciones de tratamiento quirúrgico de acuerdo con cada caso en particular, posterior a la decisión de tratamiento quirúrgico se planteará a la paciente la posibilidad de su ingreso al protocolo de estudio. Si está de acuerdo se obtendrá consentimiento informado para incluirse en este estudio clínico y bajo ningún concepto se modificará el manejo oncológico ni desde el punto de vista quirúrgico o médico en relación con la realización del presente protocolo.

La técnica quirúrgica de abordaje no sé vera afectado por el procedimiento de radiofrecuencia. Previa a la cirugía, durante el estudio del paciente se realizara biopsias con trucut del tumor para diagnóstico y determinar características , así como diferentes factores pronósticos convencionales.

En los pacientes con axila negativa previa asepsia y antisepsia con anestesia general se realizara la disección del ganglio centinela, el cual se mandara a estudio transoperatorio. A continuación se procederá a localizar la tumoración mamaria por ultrasonido y se le introducirá en el centro una aguja de ablación para termoterapia con alta frecuencia inducida (Elektrotom ® 106 HiTT, Berchold) con dimensiones de 1.2x 15 x 150 milímetros. El tratamiento será monitorizado en tiempo real por ultrasonidos hasta la finalización del mismo. Se aplicaran 3 ciclos de 30 watts por 3 minutos, la temperatura promedio debe oscilar entre 70 y 90° C. Se dará por terminado el procedimiento hasta observar una ablación completa del tumor y de un centímetro de tejido sano alrededor del tumor desde el punto de vista ultrasonográfico. Se aplicara un ciclo extra de ser necesario. A continuación se completara la cirugía programada desde un inicio: cirugía conservadora o mastectomía radical modificada.

En pacientes con axila positiva (adenopatía móvil menor de 1.5 centímetros) se someterá a paciente a anestesia general, asepsia, antisepsia y se realizara la ablación con radiofrecuencia de la manera ya descrita. A continuación se completara el procedimiento quirúrgico previamente planeado: cirugía consevadora o mastectomía radical modificada.

Acabado el procedimiento se enviará la pieza quirúrgica a estudio histopatológico.

COMPLICACIONES

Se registrarán efectos adversos asociados o posiblemente asociados a la utilización del equipo de termo ablación en el transoperatorio como:

Hipotensión transoperatoria (tensión arterial sistólica <90 mmHg)

Quemaduras cutáneas

Infección de herida quirúrgica

Formación de seroma en sitio de colgajos o en región axilar

Formación de hematoma en sitio de colgajos o en región axilar

Formación de absceso en sitio de colgajos o en región axilar

EVOLUCION POSTOPERTORIA

Se registrarán las condiciones de las pacientes dos veces al día durante el período de internamiento y cada tercer día hasta que le sean retirados los puntos de la sutura de la herida quirúrgica o hasta que inicie el tratamiento adyuvante de acuerdo al manejo oncológico establecido para cada una de las pacientes dependiendo del estadio clínico.

Se registrarán en el expediente clínico las complicaciones post-operatorias que se presenten como:

Infección de herida quirúrgica

Formación de seroma en sitio de colgajos o en región axilar
Formación de hematoma en sitio de colgajos o en región axilar
Formación de absceso en sitio de colgajos o en región axilar.
Retardo en el inicio de la terapia adyuvante.
Fiebre
Si requirió re-internamiento.
Muerte

El registro de los acontecimientos trans-operatorios así como los post-operatorios serán registrados en el expediente clínico por los investigadores para su posterior captura y análisis. El control de cada una de las complicaciones será manejado de acuerdo a la disciplina médica que corresponda.

8. EVALUACIÓN PATOLOGICA

En todos los especímenes se separará el tejido axilar del tejido mamario. El tejido axilar será procesado con hematoxilina-eosina (HE) en forma habitual para identificar la presencia de ganglios y la existencia o ausencia de enfermedad .

En el espécimen de tejido mamario se realizará muestro del sitio de la termo ablación realizando inclusión de todo el tejido que se encuentre perilesional y se procederá al muestreo del resto del tejido mamario según la técnica habitual para valorar la existencia de células neoplásicas residuales.

Todos las laminillas serán revisadas por dos patólogos expertos en patología mamaria y se realizará en forma cegada, quienes realizarán su reporte para ser anexado en el expediente clínico para su posterior captura y análisis.

9. CONSIDERACIONES ESTADISTICAS

Se considera la inclusión de 30 pacientes ya que es un estudio piloto enfocado a la estandarización de la técnica, además de que no sería factible incluir un mayor número de sujetos en esta etapa de la evaluación.

Se utilizará una estadística descriptiva para variables demográficas y asociadas a las características del tumor. En cada caso se reportará la presencia o ausencia de células tumorales viables en el espécimen quirúrgico reportándose tasa de éxito crudo y porcentual, en caso de ser posible se realizará análisis de concordancia.

10. FINANCIAMIENTO

El equipo de radiofrecuencia ELEKTROTOMi 106 HiTT será proporcionado por la empresa MEDICAL DIMEGAR, S.A. DE C.V.

La misma empresa donará 30 agujas HiTT* . x longitud de eje x longitud del electrodo = 1,2 x 150 x 100 milímetros.

El presente estudio no debe causar un mayor gasto económico a la paciente ya que el procedimiento experimental se realizará justo antes de realizarse el manejo quirúrgico establecido y el equipo a utilizar será proporcionado por la empresa MEDICAL DIMEGAR, S.A. DE C.V.

No se requiere financiamiento adicional ya que todos los estudios preoperatorios, el manejo médico y quirúrgico de la paciente no se aparta en lo absoluto del manejo estándar actual para el tratamiento del cáncer de mama invasor.

11. PROCEDIMIENTO DE CONSENTIMIENTO.

Se obtendrá un CONSENTIMIENTO informado por escrito de todas las pacientes que ingresen al estudio (Anexo 1).

ESTA TESIS FUE
DE LA PUBLICACIÓN

12. RESULTADOS

Se analizaron los primeros diez casos, en los que la edad promedio fue de 55.3 años con un rango de 45 a 89 años. Siete en mama izquierda y 3 en mama derecha, en la mastografía la mitad correspondieron a un birads 4 y la otra mitad un birads 5. (figura 1)

CASO	EDAD	LOCALIZACION	BIRADS
1	45	MI CSE	4
2	51	MI CII	4
3	50	MD CSE	4
4	45	MI CSE	5
5	51	MI CSE	4
6	89	MD CSE	5
7	56	MD CSE	5
8	66	MI CSI	5
9	51	MI CSI	5
10	49	MI CSI	4
	55.3		50% vs 50%

figura 1

Se realizó el estadiaje prequirúrgico de las pacientes encontrando: dos pacientes en estadio I, seis en estadio IIa y dos en estadio IIb. El tamaño promedio de los tumores fue de 2.47 centímetros (rango 1.8 a 4 centímetros), y la axila era clínicamente negativa en un 80%. Respecto al reporte patológica el 90% se trataba de carcinoma ductal infiltrante. (figura 2)

CASO	TAMAÑO X ULTRASONIDO	AXILA	RHP
1	3.6 CM	N 0	CDI
2	2.5 CM	N 1	CDI
3	2.33 CM	N 0	CLI
4	2.25 CM	N 0	CDI
5	3.08 CM	N 0	CDI
6	1.8 CM	N 0	CDI
7	1.98 CM	N 0	CDI
8	4 CM	N 1	CDI
9	3.0 CM	N 0	CDI
10	2.2 CM	N 0	CDI
	2.47 CM	80% N 0	90% CDI

figura 2

Se aplicaron un total de 35 ciclos en las diez pacientes, requiriendo la mitad de los casos un ciclo extra debido a que se continuaba observando por ultrasonido la masa tumoral posterior a los 3 ciclos programados. Cada ciclo era a 30 watts, con infusión de salina a 75ml/hr. El tiempo promedio de ablación fue de 9 minutos con 50 segundos. (figura 3)

CASOS	CICLO 1	CICLO 2	CICLO 3	CICLO 4	TOTAL
1	3 MIN	3 MIN	3 MIN		9 MIN
2	3 MIN	3 MIN	4 MIN	2 MIN	12 MIN
3	3 MIN	3 MIN	3 MIN	1 MIN	10 MIN
4	3 MIN	3 MIN	3 MIN		9 MIN
5	3 MIN	3 MIN	3 MIN	3MIN	12 MIN
6	3 MIN	3 MIN	3 MIN	2 MIN	11 MIN
7	3 MIN	3 MIN	3 MIN		9 MIN
8	3 MIN	3 MIN	3 MIN		9 MIN
9	3 MIN	3 MIN	2.1MIN		8.1 MIN
10	3 MIN	3 MIN	3 MIN	2 MIN	11 MIN
					9.50 MIN

figura 3

Se realizaron 8 mastectomía y solo en 2 casos se realizó cirugía conservadora. En siete casos se realizó ganglio centinela siendo negativo solo en un caso. En el caso 3 la paciente tenía clínicamente la axila negativa y todos los ganglios resecaados fueron positivos. (figura 4)

CASO	CIRUGIA	GANGLIOS +
1	GC + MRM	2/11
2	MRM	3/13
3	GC + MRM	11/11
4	GC + MRM	3/21
5	GC + SEGMENTECTOMIA + DA	5/31
6	GC + SEGMENTECTOMIA	0/2
7	GC+ MRM	1/14
8	MCP + DRA	5/12
9	MRM	2/10
10	GC + MRM	2/10
	80% MASTECTOMIA	

figura 4

Se analizaron los primeros diez casos, sin encontrar necrosis completa por H-E en ninguno de los casos. El mayor porcentaje de necrosis fue del 95%, sin embargo el promedio del grupo fue de 58.5%. La necrosis vario desde un 10% hasta un 95%. (figura 5)

CASO	% DE ABLACION
1	40%
2	60%
3	10%
4	60%
5	80%
6	70%
7	50%
8	40%
9	95%
10	80 %
	58.5%

figura 5

Se detectaron quemaduras cutáneas grado I en 4 de las pacientes, se observo solamente eritema en un area menor a 2centimetro cuadrados. Como complicaciones tardías se reportaron un seroma y en una paciente que se realizó mastectomía conservadora de piel una flictena, ambas complicaciones tardías son reportadas dentro del procedimiento quirúrgico y no como complicación de la radiofrecuencia.(figura 6)

CASO	TRANSOPERATORIA	1 SEMANA
1		
2		
3		
4		
5		SEROMA
6	QUEMADURA PIEL	
7	QUEMADURA PIEL	
8	QUEMADURA PIEL	FLICITENA
9	QUEMADURA PIEL	
10		

figura 6

13. CONCLUSIONES

No se logro la ablación en un 100% lo cual era el objetivo principal.

Es necesario realizar un esquema diferente de radiofrecuencia, se debe aumentar los watts a 60, con disminución en la infusión de solución salina a 15ml/hr . Respecto al tiempo continuar con ciclos de 3 minutos con valoración continua por medio de ultrasonido.

Se debe mostrar el tejido mamario según la técnica habitual para valorar la existencia de células neoplásicas residuales, y realizar la tinción con pruebas de vitalidad usando nicotina-adenina-di-nucleotido-tetrazolium reductasa (NADH-TR)^{xx}.

El NADH-TR prueba la reducción de NAD⁺ a NADH. Las células viables se coloran azules. La pérdida de la actividad enzimática (visible como ausencia de tinción azul) es un signo de daño irreversible al metabolismo celular y es un dato de ausencia de viabilidad celular.

Se necesita estandarizar la técnica antes de intentar estudios de otra indole.

15. REFERENCIAS

-
- ⁱ Morrow M. Rational local therapy for breast cancer. *N Eng J Med* 2002; 347:1270-71.
- ⁱⁱ Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L. *N Eng J Med* 2002; 347: 1227-32.
- ⁱⁱⁱ Fischer B, Anderson S, Bryant J. *N Eng J Med* 2002; 347: 1233-41
- ^{iv} Singletary SA. Minimally invasive techniques in breast cancer treatment. *Semin Surg Oncol* 2001; 20:246-250
- ^v Hamazoe R, Maeta M, Murakami A, y cols. Heating efficiency of radiofrequency capacitive hyperthermia for treatment of deep-seated tumors in the peritoneal cavity. *J Surg Oncol* 1991; 48:176-79
- ^{vi} Dowlatshahi K, Francescatti DS, Bloom KJ. Image-guided surgery of small breast cancers. *Am J Surg* 2001; 182: 419-25
- ^{vii} Wood BG, Ramkaransingh JR, Fojo F, y cols. Percutaneous tumor ablation with radiofrequency. *Cancer* 2002; 94: 443-51.
- ^{viii} Bilchik AJ, Word T, Allegra DP. Radiofrequency ablation of unresectable hepatic malignancies: Lessons learned. *The oncologist* 6: 24-33, 2001.
- ^{ix} Curley SA, Izzo F, Delrio P y cols. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies; Results in 123 patients. *Ann Surg* 1999, 230: 1-8
- ^x Word TF, Rose DM, Chung M y cols. Radiofrequency ablation of 231 unresectable hepatic tumors: Indications, limitations, and complications. *Ann Surg Oncol* 7: 593-600, 2000.
- ^{xi} Bilchik AJ. Thermal ablation of hepatic colorectal metastasis :Should this minimally invasive technique replace resection ?. *American Society of Clinical Oncology. 2003 Educational Book. 699-710*
- ^{xii} Doods GD. Percutaneous radiofrequency thermal ablation of colorectal hepatic metastasis. *American Society of Clinical Oncology 2003 Educational Book 711-13*
- ^{xiii} Boehm T, Malich A, Azhari T, y cols. Radiofrequency ablation of breast tumors monitored by ultrasound : Review of in vitro and animal studies. *Ulltrasound in Med and Biol* 2002; (S2) 26.
- ^{xiv} Boehm T, Germany J, Hilger I, y cols. 1998 Scientific Program Radiological Society of North America
- ^{xv} Herhr T, Lamprecht U, Glocker S, y cols. Thermoherapy for locally recurrent breast cancer with skin involment. *Int J Hyperthermia* 2001, 17: 291-301
- ^{xvi} Jeffrey SS, Bierdwell RL, Iheda DM, y cols. Radiofrequency ablation of breast cancer. First report of an emergin technology. *Arch Surg* 1999, 134: 1064-68
- ^{xvii} Izzo F, Thomas R, Delrio P y cols. Radiofrequency ablation in patients with primary breast carcinoma. A pilot study in 26 patients. *Cancer* 2001, 92:2036-44
- ^{xviii} Singletary SE, Fornage BD, Sneige N, y cols. Radiofrequency ablation of early stage invasive breast tumors: An overview. *Canver journal* 2002, 8: 177-81

^{xix} Green FI, PAge DL, Fleming ID y cols. AJCC Cancer Staging Manual. 6th edition. Springer-Verlag, New York, USA. 2002. 221-240

^{xx} Heywang SH, Weiwad W, Lampe D y cols. Preservation of histopatologic assessment by use of a special technique for tissues inactivation by radiofrequency. Breast cancer research an treatment 2002, 71: 85-88.

ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Termoterapia con alta frecuencia en cáncer de mama invasor con estadio temprano. Estudio piloto

PROPÓSITO DEL ESTUDIO:

Se le está invitando a usted a participar en un estudio clínico sobre un instrumento de radiofrecuencia. La información que a continuación se le proporciona es con el fin de ayudarle a hacer una decisión informada acerca de su posible participación en este estudio, el cual se espera que provea más información acerca de si las operaciones de mama hechas usando este instrumento pudieran en un momento dado sustituir a las realizadas con las técnicas convencionales.

Usted es un(a) candidato(a) a participar este estudio ya que su médico ha indicado que su mama necesita ser operada y que además posiblemente cumple con otros requisitos clínicos para este estudio. Aproximadamente 30 pacientes participarán en este estudio.

PROCEDIMIENTO:

Si decide participar, se realizara ablación de su tumor mamario y posteriormente se realizará la resección del mismo, sin alterar su tratamiento indicado.

RIESGOS:

En cualquier cirugía existen riesgos, los cuales pueden incluir: sangrado, infección, daño a otras estructuras, y separación de las puntadas. Es posible que existan otros riesgos asociados con el uso de la radiofrecuencia que hasta el momento se desconozcan; sin embargo, hasta el momento actual no se conocen riesgos específicos de las técnicas a evaluar. Tanto el doctor encargado de este estudio como su personal, seguirán muy de cerca la ejecución de los procedimientos para disminuir esos riesgos.

BENEFICIOS.

Se espera que al supervisar de cerca su respuesta a la cirugía, los doctores aprendan más acerca de cómo mejorar la operación del cáncer de mama utilizando la radiofrecuencia, y además tiene la posibilidad de que los pacientes regresen a sus actividades normales más rápidamente.

No existen otros beneficios de su participación, aparte de lo que se explica arriba.

COMPENSACIÓN / RESPONSABILIDAD FINANCIERA:

Este estudio no ofrece ningún pago o compensación por su participación. Usted es responsables de cubrir los costos de la cirugía, hospitalización, estudios clínicos, consultas, y otros gastos médicos relacionados con su tratamiento, de acuerdo a las pólizas establecidas por el Instituto Nacional de Cancerología.

RESPUESTAS A SUS PREGUNTAS:

El personal del estudio le dará a usted una copia firmada de este documento de consentimiento.

En caso de dudas se podrá consultar con los doctores

DECLARACION DE CONFIDENCIALIDAD:

Se harán todos los esfuerzos para mantener sus expedientes médicos en absoluta confidencialidad por el hospital, el patrocinador del estudio, y el gobierno. La información relacionada con este estudio será enviada al patrocinador (Medical Dimegar S.A. de C.V.) pero ningún documento contendrá su nombre o número de cédula. Los representantes autorizados de Medical Dimegar S.A. de C.V. tendrán acceso a su expediente médico.

PARTICIPACION VOLUNTARIA:

Su participación en este estudio es voluntaria. Cualquiera que sea su decisión, no afectará de ninguna manera la calidad ni tipo de tratamiento que de otra manera tiene derecho a recibir. También queda usted en absoluta libertad de dejar de participar en cualquier momento que lo decida.

TERMINO DE SU PARTICIPACIÓN:

Su médico reserva el derecho de terminar su participación en el estudio si determina que con ello se protegen los intereses del paciente o en el caso de que las instrucciones del médico no sean seguidas satisfactoriamente. Si esto sucediera, su médico tendrá una conversación con usted para discutir alternativas.

ACUERDO:

He leído (o alguien me ha leído) la información de este documento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y he recibido respuestas satisfactorias. Mi firma aparece abajo, la cual indica que he aceptado participar en este estudio clínico.

_____ Nombre del Paciente	_____ Firma	_____ Fecha
_____ Nombre del testigo # 1	_____ Firma	_____ Fecha
_____ Nombre del testigo # 2	_____ Firma	_____ Fecha

Como investigador principal de este proyecto, he explicado personalmente al paciente que firma arriba los procedimientos que se seguirán y he dado respuesta a todas sus preguntas. El paciente dice haber entendido la información que se describe en este documento y está de acuerdo en participar voluntariamente en el estudio.

_____ Nombre del Investigador Principal y/o Coordinador de la investigación	_____ Firma	_____ Fecha (deberá coincidir con la fecha de firma del paciente)
---	----------------	---