



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Crioablación en el Cáncer de Mama:
Revisión bibliográfica

Cryosurgery in Breast Neoplasms:
Literature Review

Autor/es

Nasma Cherkaoui

Director/es

Carmen García Mur

Titulación del autor

Jefa de Sección de Radiología Mamaria, Hospital Universitario Miguel Servet
Departamento de Microbiología, Pediatría, Radiología y Salud Pública
Área de Radiología y Medicina Física

FACULTAD DE MEDICINA

Curso 2024-2025

RESUMEN

La criobalación es un procedimiento mínimamente invasivo que consiste en aprovechar los efectos citotóxicos del frío para necrotizar las células tumorales¹.

El procedimiento está indicado en los tumores de tamaño reducido, habitualmente de 2 cm o menos, que presentan un pronóstico favorable y características biológicas positivas, como la expresión de receptores de estrógeno (RE+) y la ausencia de sobreexpresión del receptor HER2 (HER2-)²; las pacientes que no pueden someterse a cirugía o que deciden no realizarla, particularmente en pacientes con edad avanzada o con comorbilidades³; y como tratamiento paliativo en ciertos subtipos de cáncer de mama, como el triple negativo multicéntrico y los tumores de crecimiento lento (indolentes)⁴.

La crioblación está contraindicada en los tumores que presentan un crecimiento difuso o multifocal, como ocurre en el carcinoma lobulillar invasivo, ya que resulta complicado definir con precisión la zona que debe ser tratada⁵; el carcinoma ductal in situ (DCIS) puro, dado que generalmente es difícil de detectar mediante ecografía y puede extenderse de manera subclínica más allá del área tratada⁶; los tumores que superan los 2 cm o que se extienden hacia la piel o la pared torácica, debido a un riesgo elevado de recurrencia y complicaciones⁷; y los casos donde la lesión no es claramente visible ni delimitada en ecografía².

Tiene como ventajas principales ser un procedimiento rápido⁸, ambulatorio^{8,6,7,2,9}, que no necesita anestesia general (utiliza anestesia local^{8,6,7,2,9}) y evita las complicaciones de un procedimiento quirúrgico^{8,10,7,11}.

Como desventaja se puede nombrar el coste del procedimiento (criosonda y estación técnica), aunque comparado con el circuito quirúrgico es inferior⁸.

Destaca como efecto indirecto de la crioblación, la activación del sistema inmune innato, lo que ayuda a destruir las lesiones tumorales tanto a nivel local como sistémico⁸. Esta activación sistémica de la inmunidad se denomina “efecto abscopal”⁸ y ofrece un futuro prometedor¹⁰ ampliando las indicaciones de la técnica de crioblación³.

Palabras clave: crioblación, cáncer de mama, efecto abscopal.

ABSTRACT

Cryoablation is a minimally invasive procedure that utilizes the cytotoxic effects of cold to induce necrosis in tumor cells¹.

The procedure is indicated for small tumors, usually 2 cm or less, which have a favorable prognosis and positive biological characteristics, such as the expression of estrogen receptors (ER+) and the absence of HER2 receptor overexpression (HER2-)²; for patients who cannot undergo surgery or choose not to have it, particularly those of advanced age or with comorbidities³; and as palliative treatment in certain breast cancer subtypes, such as multicentric triple-negative and slow-growing (indolent) tumors⁴.

Cryoablation is contraindicated in tumors with diffuse or multifocal growth patterns, such as invasive lobular carcinoma, as it is difficult to precisely define the treatment area⁵; in pure ductal carcinoma in situ (DCIS), since it is generally difficult to detect by ultrasound and may extend subclinically beyond the treated area⁶; in tumors larger than 2 cm or those extending to the skin or chest wall, due to a high risk of recurrence and complications⁷; and in cases where the lesion is not clearly visible or delineated on ultrasound².

The main advantages of cryoablation include its short procedural time⁸, its outpatient nature^{8, 6, 7, 2, 9}, the absence of a need for general anesthesia (local anesthesia is used instead^{8, 6, 7, 2, 9}), and the avoidance of complications associated with surgical procedures^{8, 10, 7, 11}.

A notable disadvantage is the cost of the procedure (cryoablation probe and technical station), although it is generally lower compared to the surgical pathway⁸.

An important indirect effect of cryoablation is the activation of the innate immune system, which contributes to the destruction of tumor lesions both locally and systemically⁸. This systemic immune activation is known as the “abscopal effect”⁸ and represents a promising avenue¹⁰ for expanding the indications for cryoablation³.

Keywords: cryosurgery, breast neoplasms, abscopal effect.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. OBJETIVOS	5
2.1. Preguntas de investigación	5
3. MATERIAL Y MÉTODOS	5
4. RESULTADOS.....	6
4.1. Proceso.....	6
4.1.1. Bases físicas	6
4.1.2. Daños directos.....	6
4.1.3. Daños indirectos.....	7
4.1.4. Tiempos	8
4.1.5. Herramientas y sus usos	9
4.1.6. Precauciones	10
4.1.7. Seguimiento radiológico	11
4.1.8. Histología.....	14
4.2. Indicaciones	14
4.2.1. Fibroadenomas.....	14
4.2.2. Lesiones malignas.....	15
4.3. Contraindicaciones	16
4.4. Ventajas	16
4.5. Desventajas	17
5. DISCUSIÓN.....	18
6. CONCLUSIÓN.....	22
7. BIBLIOGRAFÍA	22

1. INTRODUCCIÓN

En el año 1990, se estableció el cribado de la mamografía para el cáncer de mama (CM), en España¹². Hoy en día, en Aragón, se realiza el cribado a todas las mujeres de entre 50 y 69 años¹².

El envejecimiento de la población, el retraso en la edad de tener el primer hijo, el uso de terapia hormonal y anticonceptivos, el consumo de alcohol y tabaco, la contaminación por tóxicos ambientales, la dieta, la obesidad y la falta de actividad física, son algunas de las causas del aumento de los diagnósticos de CM⁸.

Los programas de cribado han permitido aumentar el diagnóstico de tumores en estadios más precoces y de mejor pronóstico, lo que ha derivado en un aumento de la supervivencia¹. De esta manera, la medicina actual se ha adaptado a este escenario desarrollando lo que llamamos las técnicas mínimamente invasivas¹. Son procedimientos novedosos que permiten desescalar tratamientos convencionales, más agresivos para la paciente y minimizan las complicaciones. De esta manera, se respeta una de las máximas de la medicina: el principio “Primum non nocere”, “Lo primero es no hacer daño”.

Las técnicas mínimamente invasivas que se están utilizando en la actualidad para tratar el CM son la ablación por radiofrecuencia, la biopsia asistida por vacío (BAV), el ultrasonido de alta densidad, las microondas y la crioablación¹.

En esta revisión bibliográfica nos centraremos en el tratamiento con crioablación.

Si nos fijamos en la etimología, el prefijo “-crio” significa “frío”, y “ablación” significa “extirpación”. Su nombre explica la técnica, la crioablación es la destrucción de un tejido gracias a la utilización del frío a una temperatura letal.

2. OBJETIVOS

2.1. Preguntas de investigación

1. Valorar si la crioablación es la mejor técnica mínimamente invasiva que se puede utilizar para el tratamiento del CM en pacientes con comorbilidad no candidatas a tratamiento quirúrgico convencional.
2. Estudiar expectativas para ampliar las indicaciones de esta técnica a un grupo más amplio de pacientes.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica sobre la crioablación en el CM.

La búsqueda se efectuó en PubMed utilizando los términos MeSH “cryosurgery” AND “breast neoplasms”, obteniéndose un total de 208 resultados. Tras aplicar los filtros correspondientes a los años 2024 y 2025, el número de artículos se redujo a 22. Se descartaron 7 de ellos por presentar contenido similar pero menos actualizado, seleccionándose finalmente 15 artículos. Además, se consultaron la página web del Ministerio de Sanidad y otros recursos obtenidos a partir de las referencias de los artículos encontrados en PubMed.

En total, se emplearon 26 fuentes, entre artículos científicos y páginas web oficiales, destacando entre estas últimas la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, la Sociedad de Medicina Nuclear e Imagen Molecular, y la Sociedad Americana de Cirujanos de Mama.

4. RESULTADOS

4.1. Proceso

4.1.1. Bases físicas

El frío, a temperaturas extremas, tiene efectos citotóxicos¹. La crioablación aprovecha esta utilidad¹ y utiliza temperaturas letales para inducir necrosis tumoral^{1,6}, de forma directa e indirecta^{1,7,2}. Para asegurar la destrucción completa se deben utilizar temperaturas inferiores a -19°C ⁷. Puede alcanzar temperaturas de hasta -170°C ⁷, consiguiendo un enfriamiento estable y veloz⁷.

4.1.2. Daños directos

El procedimiento de ablación se divide en tres fases bien definidas: una primera etapa de congelación, seguida por una descongelación pasiva y finalizando con una segunda congelación^{1,2}.

Durante este proceso, los efectos citotóxicos iniciales se deben a la formación de cristales de hielo intracelular y a la deshidratación osmótica⁶.

Durante la primera fase de congelación, el agua del espacio extracelular se congela antes que el agua intracelular, debido a la mayor osmolaridad intracelular. Este desequilibrio produce un gradiente osmótico que induce la salida de agua desde el citoplasma hacia el espacio extracelular, resultando en un estado de deshidratación celular⁸. Asimismo, la formación de estructuras cristalinas de hielo a nivel intracelular compromete la viabilidad celular al causar daños mecánicos en las membranas y en los orgánulos^{8,2}.

En la fase de descongelación pasiva, se produce una inversión del gradiente osmótico^{8,1,2}, lo que permite un rápido paso del agua al interior de la célula. Este fenómeno genera hinchazón, ruptura de la membrana plasmática y posterior lisis celular^{8,1,2}. La disminución de la osmolaridad intracelular, eleva el punto de congelación y favorece una mayor formación de cristales de hielo⁸.

La segunda fase de congelación provoca una extensión mayor del área afectada, debido a que el daño celular causado en el primer ciclo de congelación facilita la propagación del frío hacia los tejidos adyacentes⁸. En esta fase, se forma una "bola de hielo"^{1,2}, en la punta distal de la aguja, la cual debe cubrir un área que se extienda al menos 1 cm más allá de los márgenes del tumor¹. La "bola de hielo" se representa ecográficamente en la **Figura 1**.

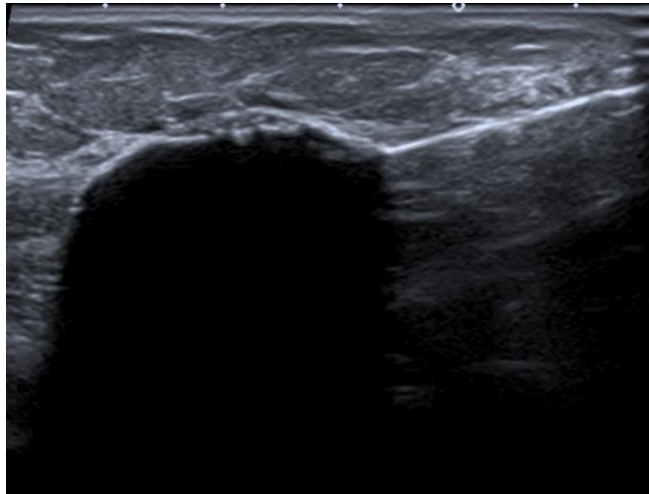


Figura 1. Visualización ecográfica de la “bola de hielo” durante la crioablación. Imagen ecográfica obtenida durante la fase de segunda congelación, en la que se observa la “bola de hielo”, como una estructura anecoica que incluye al tumor y se extiende más allá de sus márgenes. A la derecha se ve la aguja como una línea hiperecogénica conectada a la “bola de hielo”. Fuente: Sección de Radiología Mamaria, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. No publicada, 2024.

Durante este proceso, se amplía la superficie de necrosis^{1,2}, con la formación de necrosis coagulativa principalmente en el centro de la región tratada⁸.

Las células de los tejidos periféricos sufren el proceso de apoptosis en una fase tardía debido al daño mitocondrial².

Con el tiempo, el tejido destruido por la crioablación se reabsorbe gradualmente, siendo reemplazado por fibras de colágeno⁸.

4.1.3. Daños indirectos

Entre los efectos indirectos atribuibles al procedimiento se encuentran el daño del endotelio vascular, la agregación de plaquetas, la generación de microtrombos², el incremento de la actividad del sistema inmunológico^{8,7} y la aparición de isquemia tisular^{7,2}. La isquemia celular ocurre como consecuencia de la alteración y colapso de la microvascularización⁸.

El balance entre la necrosis y la apoptosis desempeña un papel determinante en la modulación inmunológica generada por la crioblación⁷.

4.1.4. Tiempos

El procedimiento es monitorizado en tiempo real mediante ecografía, lo que permite ajustar la duración y lograr el diámetro óptimo de la zona de congelación³. De forma más reciente, también se ha implementado el control del procedimiento mediante técnicas de resonancia magnética (RM)^{1, 13} e incluso por tomografía computarizada (TC)¹.

La crioblación guiada por RM está indicada en casos de tumores mamarios no visibles mediante ecografía y que se encuentran en proximidad a la pared torácica o al músculo pectoral¹⁴. En estas situaciones, el procedimiento se lleva a cabo con el paciente en posición prona¹⁴. No obstante, una de las limitaciones de esta modalidad es el aumento del riesgo de lesión cutánea, debido a que la precisión en la estimación de la proximidad de la piel al área tratada es menor en comparación con la guía ecográfica¹⁴.

La duración de cada fase del ciclo se establece en función del diámetro transversal de la zona de congelación⁷. El proceso de congelación se interrumpe una vez que la extensión de la bola de hielo alcanza las dimensiones previamente definidas para lograr un efecto ablativo adecuado⁷.

Se requiere alcanzar un diámetro de bola de hielo suficiente para asegurar una zona de necrosis que incluya la totalidad del tumor⁷.

La zona de destrucción celular se localiza aproximadamente 5 mm por dentro del contorno externo de la bola de hielo visible mediante ecografía².

La duración total del procedimiento suele ser inferior a 45 min¹, con un promedio estimado entre 20 y 40 min⁷. En cuanto a los tiempos de cada fase, estos suelen distribuirse en 10 min para el primer ciclo de congelación, entre 5 y 10 min para la fase de descongelación, y otros 10 min para el segundo ciclo de congelación^{8, 10}.

4.1.5. Herramientas y sus usos

El procedimiento requiere el uso de un agente criogénico como el argón o el nitrógeno líquido, una o más sondas desechables de calibre variable en dependencia de la casa comercial y un dispositivo de calentamiento por resistencia⁸.

La introducción de la criosonda se realiza mediante una pequeña incisión en la piel⁸, previa administración de anestesia local (a elección de cada centro)^{8,10}. La planificación del trayecto de entrada de la criosonda es determinada por el radiólogo, basándose en la localización anatómica y la orientación de la lesión, o en una combinación de ambas variables⁷.

Al concluir el tratamiento, la criosonda puede ser retirada durante una leve fase de descongelación⁷. Tras su extracción, se debe aplicar compresión en el sitio de acceso hasta lograr la hemostasia².

Los dispositivos que utilizan nitrógeno líquido y gas argón tienen características técnicas diferenciadas.

Los equipos de nitrógeno líquido están diseñados para usar una única aguja en cada procedimiento², es decir, tienen un solo puerto. Su principal ventaja en comparación con los sistemas de gas argón es que permiten formar bolas de hielo de mayor tamaño en un menor tiempo².

Por otro lado, los equipos que emplean gas argón ofrecen la ventaja de poder utilizar varias agujas simultáneamente (múltiples puertos), lo que favorece una planificación más eficiente del procedimiento².

Ambos tipos de dispositivos, tanto los de nitrógeno líquido como los de gas argón, pueden utilizarse para tratar patologías de otras localizaciones². Sin embargo, los dispositivos que emplean nitrógeno líquido son utilizados principalmente en el tratamiento de patologías mamarias², como se ilustra en la **Figura 2**.



Figura 2. Equipo de crioablación con nitrógeno líquido. Bombonas de almacenamiento. Fuente: Sección de Radiología Mamaria, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. No publicada, 2024.

4.1.6. Precauciones

A lo largo del procedimiento, se monitoriza la distancia entre el plano cutáneo y la criosonda¹ para prevenir daños térmicos en la piel.

Para aumentar la distancia entre ambas superficies, se pueden emplear diversas técnicas, tales como la hidrodisección, que consiste en la inyección de solución salina estéril a temperatura ambiente¹⁰ entre la piel y la parte anterior de la zona de congelación, guiada por ecografía⁷; o la colocación de una bolsa de solución salina templada sobre el plano cutáneo, con el fin de disminuir el efecto del frío local de la criosonda.

Estas técnicas se llevan a cabo en el caso de que la separación entre la zona de congelación y la superficie cutánea adyacente sea igual o inferior a 10 mm, o en situaciones en las que se evidencien alteraciones en la coloración de la piel durante el tratamiento¹⁰.

Además, para prevenir daños en la pared torácica, se debe elevar con cuidado la criosonda durante las etapas de congelación⁷, con el fin de aumentar el espacio de separación.

Es fundamental prestar atención especial en pacientes con mamas de menor volumen glandular⁷.

4.1.7. Seguimiento radiológico

En la actualidad, no se ha establecido un protocolo unificado respecto al seguimiento radiológico posterior a la realización de una crioablación^{1,15}.

La técnica de imagen más empleada es la mamografía, frecuentemente complementada por ecografía¹⁶.

El seguimiento radiológico suele llevarse a cabo cada 6 meses durante un periodo inicial de entre 2 y 3 años, para posteriormente espaciarse de forma anual¹⁶.

Una de las propuestas contempla la realización de una evaluación ecográfica al primer y sexto mes, complementada con una mamografía en este último control.

El control ecográfico efectuado al primer mes se representa en la **Figura 3**.

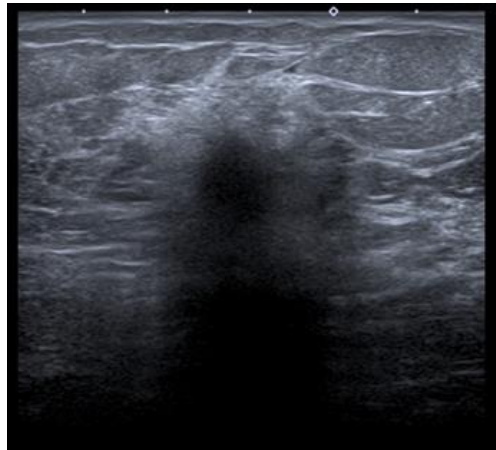


Figura 3. Ecografía de control tras 1 mes desde el procedimiento de crioablación. Se observa una imagen de ecoestructura mixta (hiperecogénica con centro hipoecogénico). Fuente: Sección de Radiología Mamaria, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. No publicada, 2024.

La finalidad de este seguimiento es confirmar la ablación completa de la lesión tumoral y detectar precozmente posibles recurrencias locales¹⁶.

El primer hallazgo identificable en las técnicas de imagen corresponde a un edema localizado en el área tratada mediante crioablación¹⁶.

Durante el periodo de seguimiento, especialmente en los primeros seis meses posteriores al tratamiento, es común identificar hallazgos inespecíficos vinculados a procesos inflamatorios locales¹⁶, como un aumento de la densidad/ecogenicidad en el área tratada¹⁶.

Estos hallazgos se observan tanto en mamografías, como en ecografías, RM y tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/TC) con fluorodesoxiglucosa (FDG)¹⁶. En estudios de imagen de seguimiento anual la lesión es reemplazada por un área de necrosis grasa¹⁶.

Es necesario conocer estas reacciones inflamatorias benignas, entre las que se incluye la necrosis grasa, reconocida por su capacidad de simular neoplasias mamarias, para realizar un correcto diagnóstico diferencial¹⁶.

En un estudio publicado en junio de 2024 por Duran et al¹⁶, se destaca la necesidad de emplear una nueva técnica de imagen para monitorizar el seguimiento tras crioablación en CM¹⁶. Sugieren la utilización de la PET/CT con 18F-Fluorestradiol (18F-FES), debido a su mayor sensibilidad y especificidad para la identificación de recidivas¹⁶. Esto facilitaría el seguimiento y evitaría la realización de biopsias innecesarias¹⁶.

El 18F-FES es un compuesto radiomarcado que se adhiere a los receptores de estrógeno (RE) celulares^{16,17,18}. Por ello, tiene la capacidad de identificar el CM hormonosensible, lo cual resulta crucial, dado que la mayoría de las pacientes tratadas con crioablación presentan un CM RE+¹⁶.

Entre las ventajas de este radiotrazador, destaca su capacidad para identificar recidivas o restos tumorales de manera temprana, al tener la característica de no unirse a procesos inflamatorios, degenerativos y otras respuestas locales¹⁶. Sumado a esto, la ausencia de absorción de este marcador radiológico en el tejido cerebral, facilita la detección de lesiones metastásicas en el cerebro¹⁶.

Dado que los niveles fisiológicos de estrógeno no afectan la absorción de 18F-FES¹⁶, el PET/TC 18F-FES se puede utilizar tanto en hombres como en mujeres (pre y postmenopáusicas)¹⁶.

En mayo de 2020, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) autorizó el empleo de la 18F-FES PET/TC como herramienta diagnóstica adicional a la biopsia en pacientes con CM metastásico o recidivante^{16,17,18,19}.

En octubre de 2022, la Sociedad de Medicina Nuclear e Imagen Molecular publicó una guía²⁰ especializada para la adquisición de imágenes mediante PET/TC con 18F-FES, en el ámbito de la terapia de modulación inmunitaria^{16,17,20}. Este documento establece como principales

indicaciones la evaluación de lesiones con diagnóstico incierto, aquellas de localización o características que dificultan la realización de una biopsia, así como las que podrían ser candidatas a tratamiento endocrino^{16, 17, 20}.

Respecto a la mamografía con contraste (CEM), su utilidad en el seguimiento de la crioablación aún no ha sido establecida⁸. No obstante, se reconoce su potencial como una alternativa diagnóstica válida en este contexto^{8, 15}.

La CEM ofrece una sensibilidad superior para identificar el cáncer de mama frente a la mamografía convencional y ecografía, y alcanza niveles de sensibilidad similares a los observados con la RM¹⁵.

El uso de la CEM se propone como alternativa a la RM con contraste, en el seguimiento tras un procedimiento de crioablación, dado que las pacientes suelen ser añosas y frágiles¹⁵.

La CEM ha evidenciado una especificidad superior a la de la RM¹⁵.

Sus ventajas frente a la RM con contraste incluyen mayor rapidez, menor coste, facilidad en la gestión de las agendas en radiología y mayor comodidad para las pacientes con claustrofobia¹⁵.

Aún queda camino por recorrer en la investigación clínica para optimizar el seguimiento postcrioablación en CM¹⁵. Es fundamental realizar estudios comparativos que evalúen el rendimiento diagnóstico de la CEM frente a otras modalidades de imagen¹⁵. Además, resulta imprescindible consensuar directrices estandarizadas que definan los protocolos más eficaces para el seguimiento radiológico¹⁵. La **Figura 4** exhibe distintas modalidades de imagen.

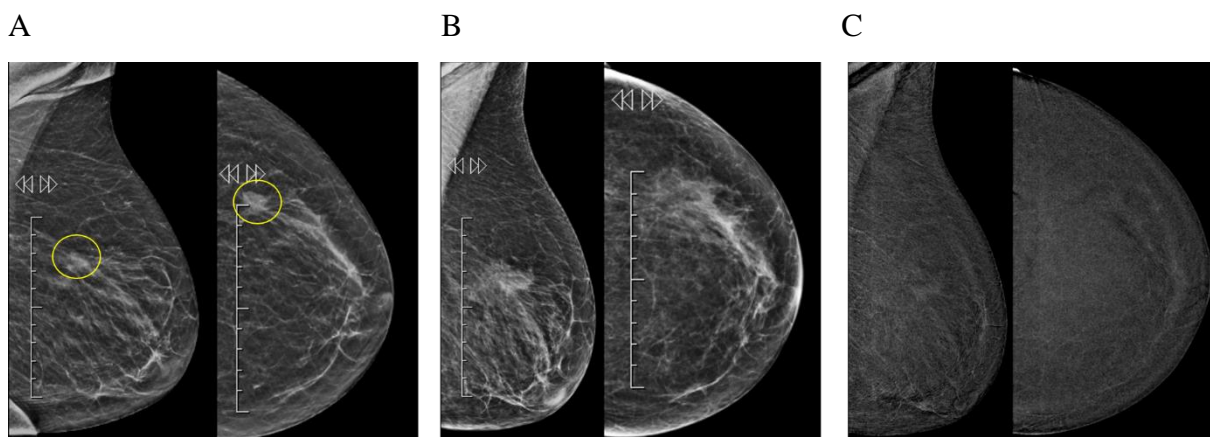


Figura 4. A) Mamografía en 2 proyecciones de mama izquierda que muestra nódulo BI-RADS 6 en CSE (cuadrante superoexterno). B y C) Mamografía convencional y CEM realizada

transcurrido 1 año desde el procedimiento de crioblación: no se observan realces en el lecho de crioblación, donde se localizaba el tumor. Esto sugiere que no hay actividad sospechosa, considerándose un hallazgo benigno. Fuente: Sección de Radiología Mamaria, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. No publicada, 2024.

4.1.8. Histología

Tras la aplicación de la crioblación, se identifican en el tejido mamario tres regiones diferenciadas desde el punto de vista histológico⁶. En el centro se observa una zona caracterizada por hemorragia, alteraciones isquémicas y necrosis coagulativa⁶. Esta se encuentra rodeada por un anillo de coloración amarillenta que presenta signos de inflamación, necrosis grasa y formación de tejido de granulación⁶. Más externamente, se dispone una tercera región conformada por tejido adiposo y fibroglandular⁶.

Según un metaanálisis realizado por Tan, E. et al.⁶, los tumores residuales se localizaron exclusivamente en la zona más periférica⁶.

4.2. Indicaciones

4.2.1. Fibroadenomas

Los fibroadenomas representan la forma más común de tumoración benigna en la glándula mamaria femenina².

Tanto la crioblación como la extirpación percutánea mediante BAV cuentan con la aprobación de la FDA para su uso en el manejo clínico de esta patología, respaldadas por un nivel de evidencia A, e incorporadas en las directrices clínicas emitidas por la Sociedad Americana de Cirujanos de Mama^{2, 21, 22}.

Actualmente, los criterios establecidos para indicar la crioblación de fibroadenomas incluyen: visualización ecográfica de la lesión, confirmación diagnóstica previa mediante biopsia con aguja gruesa, y un tamaño tumoral inferior a 4 cm⁸. La técnica ha demostrado ser especialmente eficaz en nódulos con un diámetro menor a 2 cm².

Este abordaje resulta particularmente beneficioso en pacientes con fibroadenomas múltiples, donde ya se ha realizado una resección quirúrgica previa en alguna de las lesiones, o cuando se busca una alternativa mínimamente invasiva a la cirugía o a la BAV².

En los fibroadenomas de mayor volumen, la probabilidad de lograr una ablación completa se reduce; no obstante, una ablación parcial puede considerarse clínicamente aceptable debido a la naturaleza benigna de esta entidad².

4.2.2. Lesiones malignas

La aplicación de la crioablación en el tratamiento del CM se remonta a la década de 1960⁴. Inicialmente, su principal indicación fue de carácter paliativo, orientada a prevenir complicaciones locorreionales como la ulceración cutánea o la infiltración de estructuras anatómicas vecinas⁴. No obstante, también ha evidenciado utilidad en el contexto del CM metastásico, como parte de un enfoque terapéutico integral⁴.

Fue en la década de 1980 cuando comenzaron a explorarse sus posibilidades terapéuticas con intención curativa en el manejo del CM¹³.

Posteriormente, en 2016, un ensayo multicéntrico liderado por Rache M. Simmons et al.²³ analizó el rendimiento terapéutico de la crioablación como complemento a la cirugía en pacientes con CM invasivo de hasta 2 cm de diámetro y con menos del 25 % de componente intraductal^{13, 23}. Los resultados revelaron una tasa de ablación completa del 92 %, que alcanzó el 100 % en tumores menores de 1 cm²³. A partir de estos hallazgos, los autores concluyeron que la técnica resultaba beneficiosa en casos seleccionados de pacientes con CM infiltrante²³, y recomendaron la realización de investigaciones adicionales con ajustes en los criterios de inclusión y en el protocolo técnico²³.

En 2021, un estudio desarrollado por Richard E. Fine et al.²⁴ reportó que la crioablación en pacientes con CM presentaba un rendimiento terapéutico equivalente a la cirugía conservadora, siempre que se aplicara a mujeres de 60 años o más, con carcinomas ductales infiltrantes unifocales, visibles mediante ecografía, de hasta 1,5 cm de tamaño, con fenotipo negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), receptores hormonales positivos (RH+), y con grado histológico bajo o intermedio^{13, 4, 24}. El estudio concluyó que la técnica mostraba un perfil clínico prometedor y que era necesario continuar evaluándola a través de investigaciones más amplias²⁴.

Actualmente, la crioablación está indicada en:

Los tumores de tamaño reducido, habitualmente de 2 cm o menos, que presentan un pronóstico favorable y características biológicas positivas, como la expresión de receptores de estrógeno

(RE+) y la ausencia de sobreexpresión del receptor HER2 (HER2-)²; las pacientes que no pueden someterse a cirugía o que deciden no realizarla, particularmente en pacientes con edad avanzada o con comorbilidades³; y como tratamiento paliativo en ciertos subtipos de cáncer de mama, como el triple negativo multicéntrico y los tumores de crecimiento lento (indolentes)⁴.

La evidencia actual respalda su uso como una técnica eficaz y segura para el CM de bajo riesgo^{7, 25, 9}.

4.3. Contraindicaciones

La crioablación está contraindicada en:

Los tumores que presentan un crecimiento difuso o multifocal, como ocurre en el carcinoma lobulillar invasivo, ya que resulta complicado definir con precisión la zona que debe ser tratada⁵; el carcinoma ductal in situ (DCIS) puro, dado que generalmente es difícil de detectar mediante ecografía y puede extenderse de manera subclínica más allá del área tratada⁶; los tumores que superan los 2 cm o que se extienden hacia la piel o la pared torácica, debido a un riesgo elevado de recurrencia y complicaciones⁷; y los casos donde la lesión no es claramente visible ni delimitada en ecografía².

4.4. Ventajas

A continuación, se enumeran las principales ventajas que esta técnica ofrece en comparación con la cirugía convencional⁸.

Este procedimiento se caracteriza por su eficacia y seguridad clínica⁹. Se trata de una técnica mínimamente invasiva¹, con un breve tiempo de ejecución⁸, que no genera dolor durante ni después de su aplicación⁸. Se realiza en régimen ambulatorio mediante administración de anestesia local^{8, 6, 7, 2, 9}, lo que representa una ventaja significativa frente a técnicas quirúrgicas.

Además, se asocia con un periodo de recuperación significativamente más breve^{6, 11}, permitiendo a las pacientes retomar sus actividades cotidianas en un menor plazo^{8, 11}.

Desde el punto de vista estético, proporciona resultados superiores a la cirugía mamaria^{8, 6, 7, 2, 16, 9, 11}.

Al prescindir de la cirugía, elimina el riesgo de las complicaciones quirúrgicas, al mismo tiempo que preserva la arquitectura del tejido circundante^{8, 10, 7, 11}.

En cuanto al control local del tumor, los resultados son equiparables a los obtenidos con la cirugía conservadora convencional⁷.

Las complicaciones asociadas a esta técnica son poco frecuentes y, cuando se presentan, son leves².

La tolerancia al procedimiento es elevada^{8, 2, 25, 4} y se ha documentado una mejora en la calidad de vida de las pacientes^{7, 9}, lo que repercute positivamente en su nivel de satisfacción^{6, 11, 16}.

Finalmente, al no requerir hospitalización ni anestesia general^{2, 10}, esta modalidad terapéutica contribuye a la optimización de los recursos sanitarios y económicos^{1, 6, 7, 2, 11}, al mismo tiempo que favorece una mejor gestión de las listas de espera quirúrgicas².

Este procedimiento preserva las proteínas tumorales y los antígenos asociados, lo que facilita la activación de una respuesta inmune dirigida contra el tumor¹⁰.

Recientemente, se ha descubierto un efecto prometedor, denominado efecto abscopal⁸. Se fundamenta en el concepto de que la crioblación estimula el sistema inmunológico de tal forma que reduce lesiones tumorales metastásicas⁸.

4.5. Desventajas

Las limitaciones de la crioblación son principalmente técnicas y están asociadas al elevado costo del gas argón utilizado por uno de los dos sistemas disponibles en España, así como al tamaño del contenedor cilíndrico empleado en el procedimiento⁸.

Los efectos adversos son infrecuentes⁸ e incluyen infecciones, hematomas^{8, 1, 2}, molestias durante el procedimiento o en el período posterior inmediato, lesiones dérmicas por congelación con aparición de ampollas, o ablaciones incompletas de la lesión⁸.

Por otra parte, esta técnica no permite realizar una evaluación histológica de la lesión ni un análisis de los márgenes¹.

5. DISCUSIÓN

En primer lugar, interesa analizar las diferencias que tiene la crioablación con las demás técnicas mínimamente invasivas.

La crioablación se distingue de las demás técnicas principalmente por su mecanismo de acción, basado en la inducción de hipotermia en lugar de la aplicación de hipertermia⁶.

Mientras que la hipertermia destruye las membranas celulares y causa la desnaturalización de las proteínas, la hipotermia preserva la integridad de las proteínas tumorales, permitiendo la liberación de antígenos tumorales no alterados y citocinas con actividad proinflamatoria^{6,16}.

Esta dinámica induce una muerte celular más inmunogénica¹⁶, lo que contribuye a una mayor estimulación del sistema inmune de la paciente⁸.

En un primer momento se descubrió la estimulación del sistema inmunológico a nivel local, pero recientemente se ha identificado su actuación también a nivel sistémico, reduciendo metástasis a distancia, tras un procedimiento de crioablación⁸.

Este efecto a nivel sistémico se denomina “efecto abscopal”^{7,26}, y se describe como la manifestación de una respuesta inmunitaria sistémica tras un tratamiento local²⁶.

Este fenómeno se desarrolla durante la etapa de descongelación pasiva⁶. En esta fase, las células tumorales necrosadas en el interior de la zona congelada desprenden sustancias inmunogénicas⁶, que se dispersan tanto en la zona local como en áreas distales^{7,26}.

Las sustancias liberadas consisten en neoantígenos específicos de las células tumorales, acompañados de citocinas proinflamatorias y proteínas nucleares⁶. Estos factores de señalización inducen la atracción de macrófagos, células “natural killer” (NK) y granulocitos, lo que activa la respuesta inmune innata⁶.

Como consecuencia, se liberan células presentadoras de antígenos (APCs)⁸, encargadas de reconocer los antígenos, atacarlos y destruirlos⁸.

Este fenómeno fue examinado en un estudio conducido por Flávia Sardela de Miranda et al.²⁶, en el cual se emplearon ratones con diagnóstico de CM bilateral²⁶.

Una semana después de haber realizado la crioablación en el tumor primario, se observó un aumento de células antitumorales, como las células NK, en el tumor de la mama contralateral, al que denominaron tumor abscopal, así como un incremento en la presencia de células dendríticas (cDC1s) en el bazo²⁶.

El efecto abscopal induce cambios genéticos en las células tumorales a distancia, como resultado de la activación del sistema inmunológico frente a los antígenos del tumor primario liberados tras la crioablación²⁶. En esta respuesta participan la activación de células NK, leucocitos, IL11ra1 (Subunidad alfa del receptor de la interleucina 11) y Pfr1 (Subunidad I del centro de reacción del fotosistema I)²⁶. Estos mecanismos sugieren que la combinación de crioablación e inmunoterapia podría ser una estrategia crucial en el tratamiento del CM en etapas iniciales, así como para pacientes no candidatas a cirugía^{8, 10, 16}. Esta combinación terapéutica presenta un potencial superior en comparación con otras tecnologías ablativas, y podría constituir una alternativa en el tratamiento oncológico del CM¹⁰.

Un ejemplo sugerido es la combinación de la crioablación con inhibidores de dianas terapéuticas, como los anticuerpos anti-CTLA-4 y anti-PD-1/PD-L1¹⁶.

Además, existen otras posibles estrategias para optimizar el efecto terapéutico de la crioablación, como el uso de nanopartículas de Fe₃O₄ o la modulación de la expresión de aquaporinas, si bien estas alternativas todavía se encuentran en etapas preliminares de estudio⁸. Como beneficio añadido, cabe destacar que las temperaturas extremadamente bajas empleadas durante la crioablación generan un efecto analgésico intrínseco, lo que permite reducir la cantidad de anestesia local necesaria en comparación con otras técnicas mínimamente invasivas¹. Además, frente a la BAV, tiene como ventajas el ser una técnica más sencilla, menos cruenta y con menos complicaciones².

En segundo lugar, se valora si la crioablación pudiera ser un procedimiento útil para una población más amplia.

Un metaanálisis desarrollado por Eelin Tan et al.⁶ y publicado en octubre de 2024, abordó esta temática⁶.

Con este análisis se observó que los ensayos clínicos sobre crioablación en CM tenían criterios de inclusión exigentes⁶. Estudiaron únicamente a las pacientes con características clínicas favorables, como enfermedad en etapas tempranas o buen estado general de salud⁶.

Este hecho genera una limitación en la interpretación de los resultados, ya que solo es posible confirmar que la crioablación es segura y eficaz en un grupo reducido de pacientes, sin poder asegurar su efectividad en poblaciones más diversas o con características clínicas más complejas⁶.

Con el objetivo de evaluar la aplicabilidad del tratamiento en una cohorte más diversa, este metaanálisis incluyó pacientes con distintas características clínicas, explorando así la posibilidad de ampliar el uso de la crioablación a una población más heterogénea⁶.

Los parámetros clínicos y patológicos que constituyen los criterios de inclusión comúnmente empleados en los ensayos clínicos de crioablación para el CM, son los siguientes:

Mujeres mayores de 50 años, con diagnóstico de carcinoma ductal invasivo (CDI) unifocal en estadio temprano y de bajo riesgo, con un diámetro tumoral inferior a 1,5 cm, un bajo grado histológico según la clasificación de Nottingham, un índice de proliferación Ki-67 reducido, siendo ER+ y HER2-, con una localización del tumor ecográficamente visible, con una distancia mínima de 5 mm respecto a la piel y fascia del músculo pectoral, y con buena tolerancia a la terapia hormonal⁶.

Los criterios de exclusión comúnmente empleados en los ensayos clínicos de crioablación para el CM, son los siguientes:

Casos con componente intraductal extenso, adenopatías axilares patológicas o diseminación metastásica a distancia⁶.

Los criterios de inclusión que se utilizaron en el metaanálisis de Eelin Tan et al.⁶, fueron los siguientes:

Pacientes con un diagnóstico de CM en estadio temprano, conforme a la clasificación del Instituto Nacional del Cáncer, con un tamaño inferior a 20 mm, tratadas con crioablación⁶. En aquellos casos en los que se realizó intervención quirúrgica, se exigía el registro de información relativa a la presencia de tumor residual en los especímenes quirúrgicos⁶. Para las pacientes que no fueron sometidas a cirugía, se requerían datos sobre antecedentes de recurrencia local⁶.

Se excluyeron del análisis los casos que presentaban alguno de los siguientes criterios:

Recurrencia local previa de CM, presencia de carcinoma de tipo histológico lobulillar, neoplasias con un tamaño superior a 20 mm, y diagnóstico de enfermedad en fase localmente avanzada o con metástasis⁶.

La extracción de los datos fue realizada de manera independiente por dos investigadores, que emplearon una plantilla estandarizada previamente diseñada para la recolección de información⁶.

El estudio puso de manifiesto que la crioablación no solo representa una alternativa terapéutica segura en pacientes con criterios clínicos favorables, sino que también mantiene un perfil de seguridad aceptable en poblaciones con características menos restrictivas⁶.

La tasa de éxito observada fue del 98,2 %, con una incidencia baja de eventos adversos⁶. No obstante, el principal inconveniente identificado fue una mayor frecuencia de recurrencia local⁶.

Para evaluar la eficacia relativa del procedimiento, se realizó una comparación entre las tasas de recurrencia local y necesidad de reintervención en pacientes sometidos a cirugía conservadora, frente a las tasas de recurrencia local y presencia de tumor residual tras la crioablación, lo que evidenció una eficacia comparable entre ambos enfoques terapéuticos⁶.

Por otro lado, un estudio retrospectivo de carácter multiinstitucional, llevado a cabo por Karin Oueidat et al.³ y publicado en julio de 2024, abordó esta misma temática³.

El estudio tuvo como objetivo analizar la seguridad y la efectividad de la crioablación en una cohorte de pacientes que, debido a factores clínicos o tumorales considerados desfavorables, no cumplían los criterios de inclusión habituales en ensayos clínicos sobre esta técnica³.

Se incluyeron mujeres que se sometieron a crioablación con el objetivo de tratamiento curativo local para el CM primario unifocal³.

El procedimiento demostró una baja incidencia de eventos adversos, junto con una elevada tasa de éxito terapéutico³.

No obstante, se observó una mayor tasa de recurrencia local en comparación con la reportada en estudios previos realizados en poblaciones más restringidas³.

Los autores concluyeron que la crioablación en pacientes con características clínicas no óptimas sigue siendo una opción segura, ofreciendo resultados oncológicos aceptables³.

Estos hallazgos refuerzan las conclusiones del metaanálisis de Eelin Tan et al.⁶ y sugieren una posible ampliación de los criterios de inclusión para la utilización de la crioablación en el tratamiento del CM³.

6. CONCLUSIÓN

1. La crioblación es la mejor técnica mínimamente invasiva para el tratamiento del CM en pacientes con comorbilidades que no son candidatas a tratamiento quirúrgico convencional.
2. Esta técnica, gracias a su efecto potenciador sobre la inmunidad tanto a nivel local como sistémico, y a su posible combinación con terapias inmunológicas, abre un nuevo horizonte en el tratamiento del CM.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Mactier M, McIntosh SA, Sharma N. Minimally invasive treatment of early, good prognosis breast cancer—is this feasible? *Br J Radiol* [homepage on the Internet] 2024 [cited 2025 May 18];97(1157):886–893. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11075978/>
2. Díaz de Bustamante Durbán T, Roca Navarro MJ, Navarro Monforte Y, et al. Crioblación guiada con ecografía: tratamiento percutáneo alternativo a la cirugía en las lesiones fibroadenomas de la mama, nuestra experiencia. *Radiología* [homepage on the Internet] 2024 [cited 2025 May 18];66(3):228–235. Available from: <http://www.elsevier.es/es-revista-radiologia-119-articulo-crioblacion-guiada-con-ecografia-tratamiento-S0033833823000188>
3. Oueidat K, Baird GL, Barclay-White B, et al. Cryoablation of Primary Breast Cancer in Patients Ineligible for Clinical Trials: A Multiinstitutional Study. *AJR Am J Roentgenol* 2024;223(3):e2431392.
4. Huang ML, Lane DL, Bomar H, Kuerer H. Breast cryoablation for the palliative treatment of indolent subtype of multicentric triple-negative breast cancer. *BMJ Case Rep* 2024;17(4):e259465.
5. Roca Navarro MJ, Oliver Goldaracena JM, Garrido Alonso D, et al. Pre-surgical cryoablation in ≤ 2 cm ER + /HER2-tumors. Prognostic factors for the presence of residual invasive carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* [homepage on the Internet] 2024 [cited 2025 May 18];206(3):561–573. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11208270/>
6. Tan E, Chong J, Pua U, Tan EY, Mok WY. Local recurrence and residual tumor rates following cryoablation for small early-stage breast cancers: systemic review and meta-analysis. *Breast Cancer Tokyo Jpn* 2025;32(1):69–78.

7. Fine RE, Gilmore RC, Tomkovich KR, et al. Cryoablation Without Excision for Early-Stage Breast Cancer: ICE3 Trial 5-Year Follow-Up on Ipsilateral Breast Tumor Recurrence. *Ann Surg Oncol* [homepage on the Internet] 2024 [cited 2025 May 18];31(11):7273–7283. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11452421/>
8. Galati F, Marra A, Cicciarelli F, et al. Cryoablation for the treatment of breast cancer: immunological implications and future perspectives. Utopia or reality? *Radiol Med (Torino)* [homepage on the Internet] 2024 [cited 2025 May 18];129(2):222–228. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11547-024-01769-z>
9. Kawamoto H, Tsugawa K, Furuya Y, et al. Percutaneous ultrasound-guided cryoablation for early-stage primary breast cancer: a follow-up study in Japan. *Breast Cancer Tokyo Jpn* [homepage on the Internet] 2024 [cited 2025 May 18];31(4):695–704. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11194206/>
10. Galati F, Pasculli M, Maroncelli R, et al. Ultrasound-guided cryoablation of early breast cancer: safety, technical efficacy, patients' satisfaction, and outcome prediction with MRI/CEM: a pilot case-control study. *Eur Radiol Exp* [homepage on the Internet] 2024 [cited 2025 May 18];8:120. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11496432/>
11. Donato F. Editorial Comment: Breast Cryoablation—A Minimally Invasive Alternative in Breast Cancer Treatment. *Am J Roentgenol* [homepage on the Internet] 2024 [cited 2025 May 18];223(3):e2431789. Available from: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.24.31789>
12. Ministerio de Sanidad - Áreas - INFORMACION GENERAL - CRIBADO CANCER - CANCER DE MAMA [Homepage on the Internet]. [cited 2025 May 18]; Available from: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/cribadoCancer/cancerMama/infoGeneral.htm>
13. Huang ML, Lane DL, Chang Sen LQ, et al. Defining Breast Cryoablation Treatment Success: A Guide for the Curative and Palliative Treatment of Breast Cancer. *Acad Radiol* 2024;31(12):4759–4771.
14. Huang ML, Lane DL, Santiago L. MRI-Guided Breast Cryoablation With the Patient in Prone Position. *AJR Am J Roentgenol* 2024;222(4):e2330754.
15. Corines MJ, Sogani J, Hogan MP, Mango VL, Bryce Y. The Role of Contrast-Enhanced Mammography After Cryoablation of Breast Cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2024;222(2):e2330250.
16. Duran C, Ward RC, Dibble EH. 18F-FES PET/CT for Post-Cryoablation Evaluation of Breast Cancer. *Clin Breast Cancer* [homepage on the Internet] 2024 [cited 2025 May 18];24(4):337–340. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526820924000430>
17. Ulaner GA, Mankoff DA, Clark AS, et al. Summary: Appropriate Use Criteria for Estrogen Receptor–Targeted PET Imaging with 16 α -18F-Fluoro-17 β -Fluoroestradiol. *J*

- Nucl Med [homepage on the Internet] 2023 [cited 2025 May 20];64(3):351–354. Available from: <https://jnm.snmjournals.org/content/64/3/351>
18. Covington MF, Hoffman JM, Morton KA, et al. Prospective Pilot Study of 18F-Fluoroestradiol PET/CT in Patients With Invasive Lobular Carcinomas. *Am J Roentgenol* [homepage on the Internet] 2023 [cited 2025 May 18];221(2):228–239. Available from: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.22.28809>
 19. Research C for DE and. Drug Trial Snapshot: CERIANNA. FDA [homepage on the Internet] 2020 [cited 2025 May 22]; Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trial-snapshot-cerianna>
 20. Lopci E, Hicks RJ, Dimitrakopoulou-Strauss A, et al. Joint EANM/SNMMI/ANZSNM practice guidelines/procedure standards on recommended use of [18F]FDG PET/CT imaging during immunomodulatory treatments in patients with solid tumors version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [homepage on the Internet] 2022 [cited 2025 May 18];49(7):2323–2341. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05780-2>
 21. ASBrS Use of Transcutaneous and Percutaneous Ablation for the Treatment of Benign and Malignant Tumors of the Breast Guideline Summary [Homepage on the Internet]. *Guidel. Cent.* [cited 2025 May 19]; Available from: <https://www.guidelinecentral.com/guideline/26084>
 22. Sponsor Executive Summary [Homepage on the Internet]. [cited 2025 May 19]; Available from: <https://www.fda.gov/media/183329/download>
 23. Simmons RM, Ballman KV, Cox C, et al. A Phase II Trial Exploring the Success of Cryoablation Therapy in the Treatment of Invasive Breast Carcinoma: Results from ACOSOG (Alliance) Z1072. *Ann Surg Oncol* [homepage on the Internet] 2016 [cited 2025 May 18];23(8):2438–2445. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5433250/>
 24. Fine RE, Gilmore RC, Dietz JR, 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* 2021;28(10):5525–5534.
 25. Graña-López LL, Abelairas-López LL, Fernández-Sobrado II, Vereá-Varela SS, Villares-Armas ÁA. Acceptance and results of cryoablation for the treatment of early breast cancer in non-surgical patients. *Br J Radiol* 2024;97(1162):1713–1723.
 26. Sardela de Miranda F, Martinez-Marin D, Babcock RL, et al. Cryoablation of primary breast cancer tumors induces a systemic abscopal effect altering TIME (Tumor Immune Microenvironment) in distant tumors. *Front Immunol* 2024;15:1498942.