



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA

**Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova**

Dipartimento di Medicina

---

CORSO DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE CLINICHE E SPERIMENTALI  
CURRICOLO: SCIENZE EPATOLOGICHE E TRAPIANTOLOGICHE

XXX CICLO

**TRATTAMENTO ABLATIVO CON MICROONDE  
DI METASTASI EPATICHE DA TUMORE DELLA MAMMELLA:  
STUDIO DI FATTIBILITÀ ED EFFICACIA**

**Coordinatore:** Ch.mo Prof. Paolo Angeli

**Supervisore:** Ch.mo Prof. Umberto Cillo

**Co-Supervisore:** Ch.mo Prof. Enrico Gringeri

**Dottoranda:** Dott.ssa Elisa Sefora Pierobon



<b>RIASSUNTO</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUZIONE</b>	<b>5</b>
1.1 EPIDEMIOLOGIA DEL CARCINOMA MAMMARIO	5
1.2 TRATTAMENTO MEDICO DELLE PAZIENTI CON DIAGNOSI DI CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO	11
1.3 LE METASTASI EPATICHE DA CARCINOMA DELLA MAMMELLA	16
1.4 TRATTAMENTO CHIRURGICO DELLE PAZIENTI CON DIAGNOSI DI CARCINOMA MAMMARIO METASTATICO	18
1.5 TRATTAMENTO LOCOREGIONALE DELLE METASTASI EPATICHE DA CARCINOMA DELLA MAMMELLA	20
<b>MATERIALI E METODI</b>	<b>25</b>
2.1 DISEGNO E SCOPO DELLO STUDIO	25
2.2 SELEZIONE DELLA COORTE	25
2.3 VARIABILI ANALIZZATE	27
2.4 DEFINIZIONI	31
2.5 ANALISI STATISTICA	32
<b>RISULTATI</b>	<b>33</b>
3.1 SELEZIONE DELLA COORTE	33
3.2 CARATTERISTICHE DELLE METASTASI EPATICHE	33
3.3 TERMOABLAZIONE CON MICROONDE	34
3.4 ESITO DEL TRATTAMENTO ABLATIVO CON MICROONDE	35
3.5 MORBILITÀ E MORTALITÀ	36
3.6 SOPRAVVIVENZA A LUNGO TERMINE	37
<b>DISCUSSIONE E REVISIONE DELLA LETTERATURA</b>	<b>41</b>
<b>CONCLUSIONI</b>	<b>51</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>53</b>



# RIASSUNTO

## INTRODUZIONE

La prognosi delle pazienti con metastasi epatiche da carcinoma mammario è ancora infausta. Alcuni dati retrospettivi suggeriscono un aumento della sopravvivenza nelle pazienti sottoposte a chirurgia adiuvante delle metastasi. Il trattamento ablativo delle metastasi da carcinoma mammario è ancora controverso.

## MATERIALI E METODI

Abbiamo valutato l'efficacia (tasso di ablazione completo e di recidiva) e la sicurezza (morbilità e mortalità) del trattamento ablativo con microonde delle metastasi epatiche, eseguito presso il nostro Centro dal 2009 al 2016. L'analisi è stata condotta sulla base dei noduli e ablati e sulla base delle pazienti trattate.

## RISULTATI

Il 92,5% delle metastasi sono metacrone con un tempo mediano di comparsa dalla diagnosi di tumore della mammella di 52,13 mesi (IQR 25,5-81,72). Quaranta pazienti sono state sottoposte a 51 sessioni di trattamento ablativo con microonde, percutanea (27 sessioni, 33 noduli) e laparoscopica (24 sessioni, 67 noduli). Il tasso di ablazione completa per noduli  $\leq 2$  cm è risultata pari al 95,56% mentre il tasso di recidiva globale a 3 e 6 mesi, indipendentemente dalle dimensioni dei noduli, è stato del 12,73% e del 26,19%, rispettivamente. La mortalità a 90 giorni è stata nulla e il tasso di complicanze è stato del 20%.

Due pazienti sono vive e libere da malattia a 49 e 86 mesi.



# ABSTRACT

## INTRODUCTION

Prognosis of patients with breast cancer liver metastases is still dismal. Some retrospective data support adjuvant surgery in selected patients. Ablative treatment in the management of breast cancer liver metastases remains controversial.

## MATERIAL AND METHODS

We evaluated the efficacy (complete ablation and recurrence rate) and the safety (morbidity and mortality) of the microwave ablation treatment (MWA) of breast cancer liver metastases, performed in our Center from 2009 to 2016. Analysis was performed on a nodule-oriented and patient-oriented base.

## RESULTS

Median time to liver metastases development was 52.13 months (IQR 25.5-81.72), 92.5% of which were metachronous. Forty patients underwent 51 MWA sessions, percutaneously (27 sessions, 33 nodules) and laparoscopically (24 sessions, 67 nodules).

Complete ablation rate for nodules  $\leq 2$  cm was 95.56% whereas the 3- and 6-months recurrence rate, irrespectively of the nodule dimension, was 12.73% and 26.19%, respectively. MWA was associated with no 90-day mortality. Morbidity rate was 20%. Two patients are alive and free of disease at 49 and 86 months, respectively.





# INTRODUZIONE

## 1.1 Epidemiologia del carcinoma mammario

Il cancro della mammella è la neoplasia più frequente nella donna indipendentemente dall'età e rappresenta una delle tre neoplasie più frequenti al mondo.<sup>1</sup>

Nel 2012 sono stati diagnosticati complessivamente 1.67 milioni di nuovi casi, e rappresenta la quinta causa di morte per cancro, registrando circa 522.000 decessi.

La mortalità per cancro della mammella è diminuita in Nord America e in Europa in gran parte grazie alla diagnosi precoce e alle efficaci terapie sistemiche.<sup>2</sup> Nel sesso femminile resta la seconda causa di morte per cancro.<sup>3</sup>

Il tumore della mammella precoce è potenzialmente una malattia curabile.

La strategia terapeutica più adeguata va decisa all'interno di meeting multidisciplinari. Per alcuni sottotipi molecolari potrebbe essere più appropriato un approccio con terapia sistemica piuttosto che l'intervento chirurgico di prima intenzione.<sup>2</sup>

Tumori apparentemente simili per caratteristiche istopatologiche possono presentare un decorso clinico diverso. In seguito alle indagini di biologia molecolare sono stati individuati quattro sottotipi di carcinomi invasivi.<sup>4</sup> Pertanto sulla base dello stato recettoriale ormonale, dell'indice di proliferazione tumorale Ki67, sulla presenza di espressione di HER2, si identificano i seguenti sottotipi: luminali A, luminali B, gli HER2 positivi non luminali e i triplo negativi (figura 1).

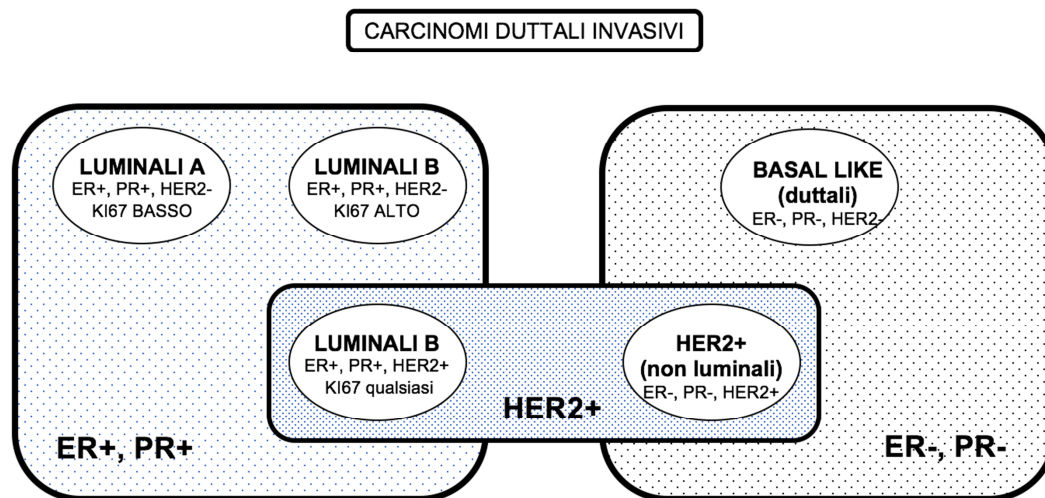


Figura 1: Sottotipi molecolari di carcinoma mammario

La terapia sistemica viene quindi scelta sulla base dei suddetti sottotipi molecolari, in accordo con quanto suggerito dalla Consensus Conference di St Gallen (figura 2).

La malattia metastatica è considerata ancora una malattia incurabile, il

trattamento è mirato all'ottimizzazione e al miglioramento della qualità di vita.<sup>3</sup>

Esiste tuttavia una piccola percentuale di pazienti (circa 3%) con remissione completa a lungo termine.<sup>5</sup>

La stadiazione e la ricerca di metastasi è necessaria solo nelle pazienti sintomatiche o in quelle ad alto rischio di recidiva. La prevalenza di metastasi nelle pazienti asintomatiche è alta in presenza di tumori di grandi dimensioni (15% in presenza di tumori con diametro maggiore ai 5 cm) o in presenza di estesa malattia linfonodale (si raggiunge il 4% in presenza di più di tre linfonodi coinvolti).<sup>6</sup>

La prevalenza delle metastasi a distanza nel cancro della mammella invasivo varia dal 29% al 53%.<sup>7</sup> La sopravvivenza a 5 anni per il tumore alla mammella metastatico è del 24,3%, significativamente inferiore alla sopravvivenza in caso di malattia localizzata, 98,6%.<sup>8</sup>

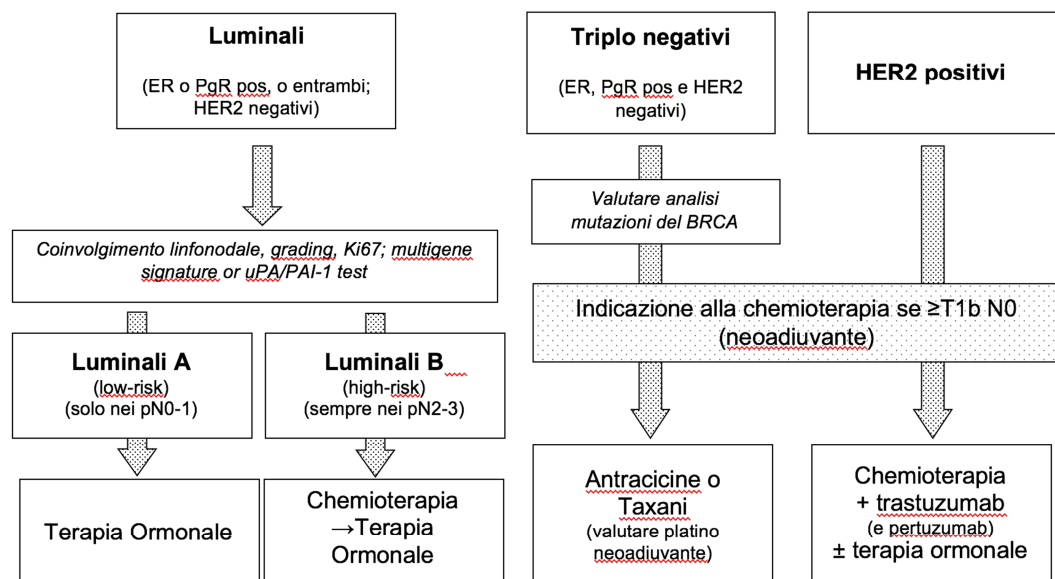


Figura 2: Principi di terapia sistemica nel carcinoma mammario precoce.<sup>9</sup>

Il fegato rappresenta il terzo organo più frequentemente interessato dalle metastasi, dopo l'osso e il polmone.<sup>10,11</sup> Circa due terzi delle donne con malattia metastatica sviluppa localizzazioni a livello epatico.<sup>12</sup> Un numero limitato di pazienti si presenta con metastasi solo epatiche (12-16%) mentre un gruppo più consistente di pazienti presenta sia metastasi epatiche sia metastasi ossee.<sup>12</sup> Il trattamento multimodale delle pazienti con malattia metastatica ha permesso un significativo progresso, grazie anche all'utilizzo di chemioterapie efficaci (antracicline e taxani), della terapia ormonale (inibitori delle aromatasi), e di agenti biologici (trastuzumab, lapatinib). Ciononostante lo sviluppo di metastasi a distanza determina un peggioramento significativo della prognosi, con una sopravvivenza mediana nelle pazienti non precedentemente trattate di 18-24 mesi, variabile in base all'aggressività biologica, alla sede ed all'estensione della malattia.<sup>13</sup>

Anche se metà delle pazienti con tumore della mammella al IV stadio sviluppa metastasi epatiche, ci sono due ragioni fondamentali per cui le pazienti non vengono valutate per l'intervento chirurgico. Innanzitutto perché la maggior parte delle pazienti con metastasi epatiche presenta anche metastasi extraepatiche,<sup>14</sup> aspetto che è sempre stato considerato una controindicazione all'intervento chirurgico. In secondo luogo, alla luce del fatto che le pazienti con malattia metastatica presentano una prognosi particolarmente infausta, tradizionalmente si preferiscono trattamenti con un profilo di tossicità inferiore, quali la chemioterapia sistemica e l'ormonoterapia.<sup>15</sup> Risulta essenziale limitare o prevenire la possibile tossicità del trattamento, che deve pertanto essere individualizzato e conforme alle caratteristiche proprie della paziente (età, comorbidità,

performance status, precedenti trattamenti effettuati, disponibilità di nuove linee di terapia e richieste della paziente) e della neoplasia (status recettoriale del tumore primitivo e delle metastasi, livello di espressione di HER-2, sede delle metastasi e intervallo libero da malattia). L'iper-espressione della proteina HER-2 si verifica in circa il 25-30% dei carcinoma mammari, determinando conseguenti implicazioni prognostiche e terapeutiche.

Le ultime linee guida redatte in corso della terza consensus conference sul tumore della mammella avanzato ha sottolineato che il trattamento di prima linea nelle pazienti con metastasi epatiche è rappresentato dal trattamento sistemico, chemioterapia ed ormonoterapia. La malattia oligometastatica è definita da un basso volume di malattia metastatica con un numero limitato di metastasi di limitate dimensioni (fino a 5, non necessariamente nello stesso organo), potenzialmente candidate a trattamento locale al fine di raggiungere una remissione completa.<sup>16</sup> Lo sviluppo di trattamenti chirurgici mininvasivi, di trattamenti radioterapici mirati o trattamenti ablativi permette un trattamento sicuro ed efficace della maggior parte delle lesioni. Anche se alcuni studi retrospettivi suggeriscono che raggiungere una remissione completa si associa ad un prolungamento della sopravvivenza,<sup>5</sup> il vero impatto di questi trattamenti loco-regionali sulla sopravvivenza a lungo termine è ancora ignoto. Risulta evidente come siano necessari studi prospettici e possibilmente randomizzati.<sup>16</sup>

La chirurgia e il trattamento ablativo sono proposti in casi altamente selezionati e solo dopo discussione multidisciplinare. Le migliori candidate per il trattamento chirurgico, sia esso resettivo o ablativo, non devono avere

malattia metastatica extraepatica mentre devono presentare un buon performance status e sarebbe preferibile un lungo intervallo libero da malattia dopo il trattamento del tumore primitivo.

Adam et al hanno analizzato 85 pazienti consecutive sottoposte a resezione di metastasi epatiche da tumore della mammella.<sup>17</sup> Ad un follow-up mediano di 38 mesi, 32 pazienti erano vive, determinando una sopravvivenza mediana e a 5 anni di 32 mesi e 37% e una sopravvivenza libera di malattia mediana e a 5 anni di 20 mesi e 21%. Gli autori concludono sostenendo che il dogma che la chirurgia non trovi un ruolo nel trattamento del tumore della mammella metastatico non possa più essere valido. All'interno di trattamenti multimodali, la resezione epatica con margini negativi può essere eseguita con bassi rischi e può migliorare i risultati a lungo termine. In pazienti altamente selezionate, la terapia chirurgica può associarsi ad un miglioramento della sopravvivenza. Almeno altri 3 studi osservazionali, che hanno messo a confronto le pazienti con metastasi polmonari od epatiche sottoposte a resezione chirurgica e le pazienti sottoposte a sola chemioterapia, hanno dimostrato un miglioramento della sopravvivenza.<sup>18-20</sup>

Con le tecniche di imaging moderne è possibile identificare lesioni metastatiche sempre più piccole e, quando localizzate a livello epatico, un trattamento ablativo diventa un'opzione allettante dal momento che è una procedura molto meno invasiva di una resezione chirurgica ottenendo lo stesso risultato in termini di controllo della malattia. I trattamenti ablativi sono attualmente i trattamenti preferiti dal momento che la ripresa postoperatoria è significativamente più rapida e la morbilità trascurabile,

permettendo così alle pazienti di accedere più velocemente ai trattamenti sistemici.<sup>12</sup> La più recente analisi sistematica degli articoli pubblicati tra il 1999 e il 2010 sul trattamento chirurgico e ablativo delle metastasi epatiche da tumore della mammella ha dimostrato che questi trattamenti possono potenzialmente migliorare la sopravvivenza determinando una sopravvivenza globale a 5 anni tra il 21-61% e 27-41%, rispettivamente.<sup>21</sup> Al contrario, il gruppo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center ha pubblicato uno studio caso-controllo, confrontando le pazienti sottoposte a resezione epatica o trattamento ablativo con le pazienti sottoposte a trattamento chemioterapico, non dimostrando un significativo miglioramento della sopravvivenza.<sup>22</sup>

## **1.2 Trattamento medico delle pazienti con diagnosi di carcinoma mammario metastatico**

Il trattamento del tumore della mammella metastatico ha usualmente un intento palliativo; tuttavia, grazie al progresso dei farmaci attualmente a nostra disposizione, la malattia mostra un'ottima risposta alla terapia sistemica determinando un prolungamento della sopravvivenza.

I trattamenti sistemici sono in continua evoluzione: ad oggi numerosi sono gli agenti chemioterapici attivi ed efficaci così come i nuovi farmaci biologici sono ormai diventati parte integrante degli usuali schemi terapeutici.

Il trattamento della malattia metastatica rimane un problema importante e controverso. La terapia sistemica, endocrina, citotossica e biologica, può essere somministrata sequenzialmente, in combinazione o in monoterapia.

Da questo presupposto nasce l'importanza di identificare la cura ottimale per ogni singola paziente in base alla valutazione individuale del rischio di evoluzione, dei fattori predittivi di risposta, del profilo di tossicità e, non trascurabile, della preferenza della paziente stessa.<sup>23</sup>

Le pazienti possono essere classificate in due gruppi a basso rischio di evoluzione o ad alto rischio. Le prime sono solitamente ormono-responsive, le seconde resistenti (figura 3).<sup>24</sup>

Vi sono molte sostanze citotossiche disponibili tra cui i regimi contenenti antracicline, taxani, agenti alchilanti ed alcaloidi della vinca. Usati come singoli agenti producono risposte obiettive del 20%-80%, tuttavia le risposte complete sono sporadiche e hanno una breve durata; la progressione di malattia è pressoché inevitabile.<sup>23</sup>

### VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI RECIDIVA

BASSO		MODERATO-ALTO	
Si	←	Presenza Recettori Ormonali	→ No
No	←	<u>Overespressione</u> del Recettore HER-2	→ Si
>2 anni	←	Intervallo <u>Disease-free</u>	→ <2 anni
limitato	←	Numero di metastasi	→ esteso
tessuti molli, ossa	←	Localizzazione delle metastasi	→ <u>Viescerali</u>
No	←	Coinvolgimento di organi vitali	→ Si

Figura 3: Valutazione del rischio di recidiva nel carcinoma mammario.

Anche se molto efficaci, i trattamenti chemioterapici hanno profili di tossicità sovente elevati tali di limitarne il dosaggio e la prosecuzione della terapia stessa. Inevitabilmente, il tumore svilupperà una resistenza agli antitumorali somministrati e a tal proposito la genomica e la proteomica sono corse in aiuto al fine di sviluppare terapie specifiche dirette contro bersagli precisi. Queste molecole sono implicate in diversi pathway molecolari rilevanti per la



crescita tumorale, quali l'attivazione dei segnali di trasduzione, il ciclo cellulare, l'apoptosi e la via dell'angiogenesi.

## **Gli anticorpi monoclonali**

### **Trastuzumab**

Il Trastuzumab è un anticorpo monoclonale, umanizzato, ricombinante, diretto contro il dominio extracellulare della proteina HER-2 prevenendo la sua dimerizzazione e di conseguenza la sua attivazione recettoriale e la successiva trasmissione del segnale attraverso le vie della fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K) e della MAP chinasi (MAPK). Tale meccanismo d'azione è definito citostatico, tuttavia trastuzumab ha anche azione citotossica mediante l'attivazione della citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity).<sup>25</sup>

Numerosi trial clinici e preclinici hanno infatti evidenziato come la sua amplificazione o over-espressione si correlino con una prognosi peggiore sia nelle pazienti con linfonodi positivi sia in quelle con linfonodi negativi; l'uso, quindi, di un anticorpo che inibisce la crescita della proteina HER 2 promuove un efficace effetto antiproliferativi.<sup>26</sup>

Trastuzumab viene somministrato alle pazienti affette da carcinoma mammario metastatico HER-2 positivo sulla base della iper-espressione di grado 2+/3+ diagnosticata mediante immunistochimica. Da quanto emerso dal primo studio condotto da Slamon et al, l'aggiunta di trastuzumab ad un trattamento chemioterapico standard di prima linea ha dimostrato un miglioramento significativo del tempo di progressione di malattia (TTP), del

tasso di risposta globale (ORR), della durata della risposta e della sopravvivenza globale (OS).<sup>27</sup> In particolare, il trattamento di combinazione con trastuzumab ha determinato una riduzione significativa della mortalità ad un anno (22% vs 33%,  $p=0.008$ ), un incremento della sopravvivenza mediana (25.1 vs 20.3 mesi,  $p=0.046$ ) ed una riduzione di morte pari al 20%.

Nella metà delle neoplasie mammarie HER-2 positive si ha co-espressione dei recettori ormonali estrogenici e progestinici (HR). Nonostante la positività dei recettori ormonali sia predittiva dell'efficacia degli agenti endocrini, dati preclinici e clinici suggeriscono fortemente come la co-espressione di HER-2 conferisca resistenza intrinseca al trattamento ormonale.<sup>28,29</sup> In considerazione del noto ruolo prognostico di HER-2, neoplasie mammarie HR/HER-2 positive risultano potenzialmente troppo aggressive per trarre beneficio da un trattamento ormonale esclusivo. Queste osservazioni hanno fornito un robusto razionale per esplorare terapie d'associazione anti-HR e anti-HER-2, supportati da dati preclinici, che hanno evidenziato la capacità di trattamenti anti HER-2 di ripristinare la sensibilità endocrina nel carcinoma mammario HR/HER-2 positivo.<sup>30</sup>

In conclusione, trastuzumab è stato approvato in monoterapia o in combinazione alla chemioterapia nelle pazienti affette da carcinoma mammario metastatico che presentano over-espressione di HER-2.<sup>23</sup>

### **Lapatinib**

Lapatinib è un doppio inibitore della tirosin-chinasi che blocca il percorso della crescita cellulare promosso dal recettore HER2.<sup>31</sup> Viene utilizzato in

terapia di combinazione nel tumore della mammella HER2 positivo. Dagli studi preclinici è emerso che non è cross-resistente nei confronti del trastuzumab, ed essendo in grado di superare la barriera emato-encefalica può essere utilizzato nel trattamento delle metastasi cerebrali.<sup>32</sup> Il profilo di tossicità è molto sicuro, registrando tossicità di grado 1 o 2 anche a dosi fino a 1600 mg una volta al giorno.<sup>33</sup> Alcuni studi hanno dimostrato l'attività di lapatinib in monoterapia nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico con overespressione di HER2, già sottoposta a trattamento chemioterapico contenente antracicline, taxani e trastuzumab;<sup>34-36</sup> mentre altri studi hanno valutato l'opportunità di utilizzare lapatinib in combinazione alla capecitabina dimostrando un significativo prolungamento del TTP (8,4 vs 4,4 mesi), una riduzione del rischio di progressione del 51% e un incremento di ORR (22 vs 14%, p=0.09) rispetto alle pazienti trattate con la sola capecitabina.<sup>37</sup>

In conclusione, lapatinib è stato approvato come terapia triplice di prima linea nel tumore della mammella recettore positivo e come terapia adiuvante quando i pazienti hanno presentato progressione al trastuzumab.<sup>38</sup>

### **Bevacizumab**

Il bevacizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega al fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF). Quando utilizzato nella malattia avanzata si è visto che, aggiunto alla capecitabina, aumenta il tasso di risposte obiettive ma non la sopravvivenza libera da progressione di malattia né la sopravvivenza globale verosimilmente in ragione del fatto

che negli stadi avanzati è verosimile che ci siano altri fattori di crescita coinvolti.<sup>39</sup> Risulta ragionevole quindi ipotizzare che le terapie dirette contro VEGF possano avere un ruolo nel trattamento degli stadi iniziali della malattia.<sup>40</sup> Altri studi hanno dimostrato che l'utilizzo di paclitaxel e bevacizumab prolunghi in modo significativo la sopravvivenza libera da malattia e incrementando il tasso di risposte obiettive migliora la sopravvivenza ad 1 anno.<sup>41</sup> Attualmente il regime di associazione paclitaxel e bevacizumab è stato registrato come trattamento chemioterapico di prima linea nelle pazienti con diagnosi di carcinoma mammario metastatico HER-2 negativo.

## **1.3 Le Metastasi Epatiche da Carcinoma della Mammella**

### **Diagnostica per immagini**

L'ecografia è una metodica economica e facilmente disponibile. È particolarmente sensibile nel differenziare una cisti da una lesione solida del fegato con una sensibilità riportata che varia dal 40 al 70%. Tuttavia, non è così sensibile nella diagnosi differenziale delle lesioni solide del fegato. Altri limiti della metodica sono l'essere operatore-dipendente, l'incapacità di visualizzare lesioni inferiori al cm e la bassa specificità. La recente aggiunta all'ecografia del mezzo di contrasto si è mostrata promettente nella caratterizzazione dei vari tumori epatici. L'ecografia è sicuramente utile nel setting intraoperatorio essendo in grado di identificare metastasi di dimensioni inferiori anche a 3 mm.

La tomografia computerizzata (TC) è una metodica che offre la migliore risoluzione spaziale e, grazie alla somministrazione del mezzo di contrasto, permettere di identificare anche le caratteristiche di vascolarizzazione delle lesioni, le lesioni metastatiche sono tipicamente ipodense.

La risonanza magnetica (RM) è più sensibile della TC nell'identificare lesioni soprattutto se di piccole dimensioni, in aggiunta l'utilizzo di un mezzo di contrasto extracellulare (detto "epatospecifico") permette un'ancor più accurata classificazione.

Infine, la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) valuta l'attività metabolica dei tessuti ed in particolare la captazione di glucosio delle metastasi rispetto al tessuto normale circostante. La capacità di identificare lesioni inferiori al cm è molto limitata.

In generale, l'ecografia e la TC rimangono le prime metodiche per la valutazione precoce e la caratterizzazione della maggior parte delle pazienti con sospette metastasi epatiche. La TC o la RM sono le metodiche di scelta per programmare l'iter chirurgico o per altri approcci loco-regionali.

La TC e la RM sono anche le modalità di imaging di scelta per valutare la risposta tumorale dopo resezione o ablazione. La presenza di enhancement nodulare dopo somministrazione di mezzo di contrasto attorno ai margini chirurgici indica una recidiva. Una questione irrisolta è la ristadiatione dopo la chemioterapia in ragione delle alterazioni strutturali del parenchima epatico che avvengono dopo prolungata chemioterapia. Il fegato tende ad essere più steatosico e pertanto le lesioni focali tendono a essere più difficilmente identificabili per i cambiamenti in ecogenicità e densità, a seconda della metodica utilizzata.

Comunque, i recenti progressi nella diagnostica per immagini del fegato hanno migliorato la capacità di queste tecniche di visualizzare una remissione completa patologica delle metastasi.<sup>42</sup>

## **1.4 Trattamento chirurgico delle pazienti con diagnosi di carcinoma mammario metastatico**

L'indicazione chirurgica per le metastasi epatiche era tradizionalmente riservata alla neoplasia colica e neuroendocrina. Tuttavia, si è diffusa l'indicazione anche all'interno di altre patologie neoplastiche metastatiche non-colorettali e non-neuroendocrine registrando un miglioramento della sopravvivenza.<sup>43</sup>

Gli avanzamenti chirurgici, anestesiológicos e di assistenza postoperatoria hanno permesso di ridurre la mortalità dallo 0% al 2%, nei Centri di Riferimento.<sup>43-47</sup> È così che nasce, in pazienti selezionate, il concetto di resezione epatica come trattamento adiuvante o neoadiuvante alla terapia sistemica.<sup>48</sup> Il razionale è rafforzato anche dal fatto che le metastasi alterano la funzione epatica stessa e possono essere, esse stesse, fonte di nuove metastasi a distanza.<sup>49</sup>

È evidente, tuttavia, che la resezione epatica va considerata come un intervento citoreducente, all'interno di un trattamento multimodale, al fine di ridurre significativamente la possibilità che le cellule neoplastiche sviluppino farmacoresistenza.

L'intervento chirurgico trova indicazione in pazienti in buone condizioni

cliniche generali (buon performance status) in cui la neoplasia primitiva sia resecabile o già resecata. Per quanto riguarda le metastasi epatiche, queste devono essere tecnicamente reseccabili prevedendo un *future liver remnant* (FLR) adeguato. Non devono essere presenti metastasi extraepatiche anche se, considerata l'indolenza, è proponibile a pazienti con metastasi ossee stabili. La selezione biologica delle pazienti a prognosi migliore è determinata dalla stabilità di malattia o risposta parziale dopo chemioterapia "preoperatoria".

Tutti gli articoli pubblicati in letteratura analizzano studi di coorte di singoli Centri nell'arco di 10-23 anni. La prima serie riguardante l'epatocomia per metastasi da tumore della mammella risale al 1991.<sup>50</sup>

Tra gli studi principali vale la pena menzionare il lavoro di Adam et al<sup>43</sup> che analizza i dati di 41 centri francesi, dal 1984 al 2004, riportando i risultati di 1452 pazienti con metastasi epatiche non-colorettali e non-neuroendocrine. All'interno di questa casistica, sono 460 le pazienti con metastasi epatiche ad origine mammaria. La sopravvivenza a 5 e 10 anni è del 41% e 22%, rispettivamente, con una sopravvivenza mediana di 45 mesi. Come è naturale aspettarsi, i migliori risultati sono stati raggiunti nei pazienti che hanno ricevuto chemioterapia neoadiuvante, soprattutto se hanno mostrato una risposta clinica oggettiva o una risposta patologica.<sup>51,52</sup> In particolare, i tassi di sopravvivenza a 5 anni erano del 42%, 12% e 0% nei casi di risposta parziale, stabilità di malattia o progressione, rispettivamente ( $p=0.004$ ).<sup>17</sup>

Adam R e Aloia T<sup>53</sup> hanno pubblicato i dati di 85 pazienti sottoposti a resezione chirurgica nel periodo di 20 anni in un singolo Centro. La

sopravvivenza mediana e la sopravvivenza globale a 5 anni dalla diagnosi delle metastasi era di 46 mesi e 41%, rispettivamente. Otto pazienti risultano vive a 5 anni e 4 pazienti a 10 anni, sottolineando che esistono paziente che sopravvivono a lungo termine.

In letteratura sono presenti solo due studi caso-controllo<sup>22,54</sup> sulla resezione chirurgica delle metastasi epatiche da neoplasia mammaria, i rimanenti studi sono solo analisi retrospettive e quindi i risultati estrapolati vanno adeguatamente ponderati.

Lo studio caso-controllo più recente è quello del Memorial Sloan Kettering Cancer Center che ha riportato i risultati di 69 pazienti sottoposti a resezione chirurgica, registrando una sopravvivenza mediana e una sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di metastasi epatiche di 50 mesi e 38%, rispettivamente. Con una propensity score analysis non ha documentato una differenza nella sopravvivenza rispetto al gruppo di pazienti sottoposte solo a chemioterapia, pur identificando delle pazienti sopravvissute a lungo termine.

Le linee guida internazionali riconoscono che la resezione chirurgica può essere raccomandata in casi selezionati,<sup>55-57</sup> ma le indicazioni e gli algoritmi di management devono ancora essere definiti.

## **1.5 Trattamento locoregionale delle metastasi epatiche da carcinoma della mammella**

Con il migliorare delle tecniche di imaging, è possibile diagnosticare noduli epatici di dimensioni sempre più piccole. A tal proposito, le tecniche mininvasive di ablazione percutanea o laparoscopica, giocano un ruolo



fondamentale nel controllo locale della malattia. In questa categoria di pazienti, la resezione chirurgica dovrebbe essere considerata solo se l'ablazione non è tecnicamente fattibile. Il tempo di ripresa postoperatorio è molto più rapido, la morbilità è trascurabile, permettendo alle pazienti l'accesso immediato ai trattamenti sistemici. Inoltre, queste tecniche mininvasive per l'ablazione delle metastasi epatiche sono una ragionevole alternativa per le pazienti in cui l'intervento chirurgico è controindicato (Tabella 1).

*Tabella 1: Trattamento locoregionale delle metastasi epatiche*

1) Terapie locali ablativo (chimiche e termiche)
<hr/>
- Iniezione percutanea di etanolo (PEI)
- Iniezione percutanea di acido acetico (PAI)
- Crioblazione
- Ablazione a radiofrequenza (RFA)
- Terapia di coagulazione con microonde (MWA)
- Ablazione laser (LITT)
- Elettroporazione (IRE)
2) Terapie regionali transarteriose
<hr/>
- Chemioterapia transarteriosa
- Embolizzazione transarteriosa
- Chemioembolizzazione transarteriosa (TACE)
- Radioembolizzazione (TARE)

## Crioterapia

La crioblazione si basa sul principio che il congelamento dei tessuti con temperature inferiori a  $-20^{\circ}\text{C}$ . seguito da lento scongelamento, causano uno shock termico con conseguente morte cellulare. Nella lesione viene inserito un criago all'interno del quale scorre l'azoto liquido a  $-196^{\circ}\text{C}$ , il congelamento viene continuato fino a raggiungere un diametro circonferenziale di 1 cm.<sup>58,59</sup> Possono essere inseriti fino a 20 aghi contemporaneamente con un potenziale di distruzione di neoplasie anche di

grandi dimensioni. Questa tecnica non viene più correntemente utilizzata nel fegato a favore dell'ablazione termica.

## **Ablazione Termica**

L'ablazione con radiofrequenza è prodotta con un ago-elettrodo che causa una agitazione ionica locale e sviluppa calore da attrito. Aumentando il generatore di corrente aumenta il calore prodotto attorno alla punta dell'elettrodo, inducendo una significativa necrosi tissutale ma anche la formazione di una escara (carbonizzazione) che impedisce il flusso di altra corrente.<sup>60</sup> Temperature superiori ai 50°C inducono necrosi coagulativa, pertanto ablazioni che si sovrappongono sono necessarie per garantire una corretta ablazione del nodulo. Le principali controindicazioni sono la vicinanza con l'albero biliare, strutture vascolari epatiche maggiori, coagulopatia o noduli superiori ai 5 cm.<sup>61</sup> Una limitazione dell'ablazione con radiofrequenza è l'effetto di drenaggio di calore ("heat sink effect") dovuto alla riduzione di temperatura in prossimità di strutture vascolari, effetto particolarmente rilevante in presenza di strutture vascolari maggiori con alto flusso.<sup>62</sup>

L'ablazione con microonde è anch'essa una tecnica di ablazione termica che si ottiene con la conduzione di energia a microonde. I tessuti con un alto contenuto di acqua, come il fegato, hanno il vantaggio di favorire la conduzione di tale energia determinando la necrosi tissutale. Il vantaggio delle microonde in rispetto alla radiofrequenza è la capacità di essere condotte anche attraverso le escare e il tessuto necrotico, raggiungendo inoltre temperature superiori a quelle della radiofrequenza (fino a 180°C).

Inoltre, le microonde non sono particolarmente interessate dall'heat sink effect.<sup>63</sup>

### **Sindrome Post-Ablazione**

La sindrome post-ablazione si definisce come una sindrome simil influenzale caratterizzata da febbre, dolore, nausea, vomito, malessere e mialgia. Questi sintomi possono presentarsi nel 32-81% dei casi. I sintomi tipicamente sono a risoluzione spontanea dopo circa 10 giorni.<sup>64-67</sup>

### **Complicanze**

La mortalità peri-procedurale nei pazienti sottoposti ad ablazione termica in assenza di resezione epatica è di circa 0.1-0.5%.<sup>68-70</sup> Le complicanze maggiori si registrano nei pazienti cirrotici e sottoposti ad ablazione a cielo aperto, i tassi sono tra il 2.8 e il 9.5%.<sup>68-71</sup> Le complicanze precoci più frequenti sono versamento pleurico, emorragia, ascesso epatico, biloma, insufficienza epatica (che si presenta quasi esclusivamente nei pazienti cirrotici), trombosi portale, emotorace e pneumotorace. Il danno termico alle strutture adiacenti, più tipicamente lo stomaco, è una rara evenienza che può essere evitata attraverso una adeguata selezione del paziente e un'accurata condotta nella procedura. Le complicanze tardive sono rare (<2.4%) e sono rappresentate da ascesso epatico, biloma, fistola biliare, stenosi biliare, fistola arterovenosa, ascesso epatico, ernia diaframmatica, perforazione gastrica, e dolore intrattabile.<sup>68-71</sup>

## **Ablazione Laser**

La termoterapia laser indotta è un metodo controllato di distruzione tissutale. Il principio si fonda sull'introduzione di radiazione laser nel tessuto

target. L'interazione tra la radiazione laser e il tessuto target determina una trasformazione da radiazione laser ad energia termica che induce necrosi coagulativa. Poche sono le casistiche che riguardano l'utilizzo del laser nel trattamento delle neoplasie epatiche, siano esse primitive o secondarie.<sup>72</sup>

## **Elettroporazione Irreversibile**

L'elettroporazione irreversibile rappresenta una modalità introdotta di recente che utilizza energia elettrica ad alti voltaggi che viene scaricata in brevi intervalli attraverso la membrana cellulare, risultando in una variazione del potenziale elettrochimico delle membrane cellulari stesse determinandone una successiva instabilità.<sup>73</sup> L'applicazione prolungata della stimolazione elettrica determina una instabilità tale da condurre a morte a cellulare. Le strutture viciniori non sono interessate dal danno e pertanto la sua applicazione potrebbe essere particolarmente utile nelle lesioni vicine alle strutture biliare o vascolari.<sup>74,75</sup>

# MATERIALI E METODI

## 2.1 Disegno e Scopo dello Studio

Il presente studio è uno studio retrospettivo di fattibilità ed efficacia del trattamento ablativo mininvasivo, laparoscopico o percutaneo, con microonde, delle metastasi epatiche da carcinoma mammario.

Gli obiettivi primari dello studio sono l'analisi dell'efficacia del trattamento ablativo e l'analisi della morbilità e della mortalità della procedura. Obiettivo secondario è l'analisi della sopravvivenza con fegato libero da malattia, della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza globale.

## 2.2 Selezione della Coorte

Sono state analizzate tutte le pazienti con neoplasia della mammella e metastasi epatiche, osservate presso l'Unità Operativa Complessa di Chirurgia Epatobiliare e Centro Trapianti di Fegato dell'Azienda-Università di Padova, dal giugno 2009 al gennaio 2016. I dati sono stati analizzati retrospettivamente a partire da un database aggiornato prospetticamente. Si è resa necessaria la revisione delle cartelle cliniche per ottenere le informazioni mancanti. Sono state considerate le pazienti osservate fino al

gennaio 2016 al fine di avere un adeguato follow-up. Sono state incluse nello studio solo pazienti con carcinoma mammario controllato dal punto di vista clinico (già sottoposte ad intervento resettivo) che hanno sviluppato metastasi epatiche. Tutte le pazienti sono state valutate da un team multidisciplinare e avviate a chemioterapia prima o dopo essere state proposte per il trattamento ablativo.

L'obiettivo della termoablazione è l'ottenimento della necrosi completa del nodulo neoplastico con necrosi di 5-10 mm di parenchima sano, circonferenzialmente. L'ablazione può essere condotta per via percutanea o per via laparoscopica (eco-guidata). Il nodulo ideale è un nodulo inferiore ai 3 cm, con 1 cm di parenchima sano circostante, distante dal margine epatico e dalle grandi diramazioni delle vene portali e delle vene sovraepatiche. I tumori sottocapsulari possono essere ablati preferibilmente in laparoscopia sotto guida ecografia. L'associazione italiana per lo studio del fegato, nel contesto dell'epatocarcinoma, ha stabilito che per noduli fino ai 2 cm, la termoablazione con radiofrequenze dovrebbe essere considerata il trattamento di prima linea in quanto, rispetto alla resezione, è gravata da tassi di morbilità e mortalità, durata del ricovero e spese sanitarie inferiori, a fronte di sopravvivenze sovrapponibili.<sup>76</sup>

Nella nostra casistica le pazienti sono state sottoposte ad ablazione percutanea o ablazione laparoscopica, in entrambi i casi la procedura è stata eco-guidata. Abbiamo utilizzato il trattamento percutaneo in presenza di una ridotta massa tumorale (meno di 3 noduli) mentre abbiamo preferito il trattamento laparoscopico in presenza di più noduli, nel caso di noduli localizzati in zone critiche (es. sottocapsulari, pericolecistici, vicino a

strutture vascolari o biliari maggiori) oppure in presenza di ascite o coagulopatie (PLT<50.000, INR>1.30).

Nella casistica sono state escluse le pazienti con metastasi extraepatiche, fatta eccezione per le metastasi ossee isolate e stabili in quanto non sono state considerate determinanti ai fini della sopravvivenza.

Abbiamo eseguito due analisi, una basata sui noduli in termini di efficacia del trattamento ablativo e tasso di recidiva epatica, e una seconda analisi basata sull'outcome delle pazienti e sulla sicurezza del trattamento (complicanze e mortalità). Le pazienti che sono state sottoposte a più di una seduta per l'ablazione di noduli diversi sono state considerate separatamente nell'analisi basata sui noduli.

## **2.3 Variabili analizzate**

### **Caratteristiche clinico-patologiche delle pazienti**

Sono stati analizzati i dati demografici e la classificazione ASA (American Society of Anesthesiology) per ogni paziente inclusa nello studio.

Sono stati raccolti i dati relativi alle caratteristiche patologiche del tumore primitivo, la sua stadiazione clinico-patologica alla diagnosi, il profilo molecolare (stato dei recettori ormonali, per gli estrogeni (ER) e per il progesterone (PgR), l'overespressione di HER2/neu, l'indice proliferativo e il grading).

## **Work-up preoperatorio**

L'iter diagnostico preoperatorio ha previsto una TC torace-addome con mezzo di contrasto e, a completamento diagnostico, in casi selezionati, una RM addome superiore con mezzo di contrasto. In tutte le pazienti sono stati eseguiti degli esami biumorali preoperatori e postoperatori comprensivi degli indici di funzionalità epatica, citolisi e colestasi, emocromo con la conta piastrinica. Sono state registrate le caratteristiche delle metastasi, in termini di numero, dimensioni e localizzazione segmentaria dei noduli.

## **Termoablazione con microonde**

### **Sistema**

Abbiamo utilizzato un generatore a microonde con applicatore interstiziale monouso, costituito da un'antenna coassiale per l'irradiazione di energia a microonde (AMICA GEN™- Apparatus for MICrowave Ablation; HS Hospital Service S.P.A.). La potenza disponibile è fino a 140 W in onda continua a 2450 MHz.

Sono state utilizzate antenne monouso (AMICA PROBE MW™) dotate di sistema idraulico per il raffreddamento interno dell'applicatore. Tale applicatore permette l'eliminazione degli effetti di riscaldamento retrogrado grazie all'azione combinata del sistema di raffreddamento integrato nell'applicatore stesso e della tecnologia MINI-CHOKE per l'intrappolamento delle onde riflesse.

Sono disponibili antenne di diverso calibro (11, 14 e 16 gauge) con lunghezze variabili tra i 150 e i 270 mm.



Il dispositivo generatore-applicatore è dotato inoltre di una procedura automatica per la cauterizzazione del tragitto dell'applicatore a fine trattamento (track ablation).

### **Tecnica**

La tecnica laparoscopica viene condotta in sala operatoria in anestesia generale. Il paziente viene posizionato in decubito supino a gambe divaricate. Il primo operatore si posiziona tra le gambe del paziente mentre il secondo operatore alla sua destra. Viene posizionato un trocar sovraombelicale da 12 mm con tecnica open per l'induzione del pneumoperitoneo e l'introduzione dell'ottica. Dopo esplorazione della cavità addominale, ed esclusa una diffusione di malattia extraepatica intraperitoneale, viene posizionato un secondo trocar operatore da 15 mm in pararettale destra attraverso il quale si esegue mappaggio ecografico laparoscopico del fegato. Una volta identificato il nodulo da trattare si esegue centrimento per via percutanea con ago da 21 gauge e 200 mm di lunghezza (ago-guida); parallelamente si introduce quindi l'antenna a microonde ed ecograficamente se ne controlla il corretto posizionamento. La potenza e la durata del trattamento vengono stabiliti sulla base delle dimensioni del nodulo e sulla base dei parametri forniti dalla casa produttrice. L'effetto termoablattivo viene quindi visualizzato all'ecografia come un'area iperecogena con sbarramento acustico in seguito all'artefatto generato dalla produzione di gas intratissutale. In uscita si esegue l'ablazione del tragitto dell'ago (track ablation).

Le termoablazioni percutanee vengono condotte in sala operatoria, in anestesia locale e sedazione. Il paziente viene posizionato in decubito

supino o sul fianco laterale sinistro sulla base della localizzazione del nodulo. Previo mappaggio ecografico transaddominale viene posizionato l'ago-guida per via percutanea sottocostale o intercostale. La procedura viene quindi condotta similmente alla procedura laparoscopica.

Il volume di coagulazione dovrebbe teoricamente estendersi per 1 cm nel parenchima epatico sano circondante la metastasi; pertanto come suddetto, qualora necessario, sono state eseguite ablazioni multiple sullo stesso nodulo.

La procedura è stata condotta da 3 Chirurghi epatobiliari esperti nei trattamenti interventistici epatici eco-guidati.

## **Decorso postoperatorio**

Tutte le pazienti sono state sottoposte al trattamento ablativo in regime di ricovero di almeno 24 ore. Nel postoperatorio sono stati monitorati i parametri clinici e biumorali. Una ecografia addome di controllo o una radiografia del torace sono state eseguite su indicazione clinica, in particolare nel sospetto di versamento liquido addominale, pleurico o pneumotorace. Sono state registrate tutte le complicanze postoperatorie mediche e chirurgiche e classificate secondo la Classificazione di Clavien-Dindo.<sup>77</sup>

## **Valutazione dell'effetto terapeutico e follow-up**

Dopo la procedura, le pazienti sono state seguite a follow-up clinico e strumentale a 1-3-6-12 mesi nel primo anno e ogni 6 mesi nei successivi 5

anni. La sopravvivenza, espressa in mesi, è stata calcolata per tutte le pazienti a partire dalla data dell'intervento chirurgico. Il follow-up è aggiornato al 18/10/2017.

Ad ogni appuntamento le pazienti sono state sottoposte a TC addome con mezzo di contrasto o RM addome con mezzo di contrasto al fine di valutare il successo o il fallimento del trattamento ablativo e identificare precocemente una recidiva locale o nuove metastasi epatiche. Tutte le immagini radiologiche sono state riviste da un Radiologo indipendente ed esperto in diagnostica epatica.

## **2.4 Definizioni**

“Tasso di ablazione completa” è definito come l'ablazione completa del nodulo metastatico alla valutazione radiologica ad 1 mese dal trattamento (efficacia del trattamento).

“Tasso di recidiva” è definito come la comparsa di recidiva locale epatica nel sito di ablazione alla valutazione radiologica a 3 e 6 mesi.

“Tasso di fallimento del trattamento ablativo” è definito come la somma dei noduli ablati incompletamente al controllo ad 1 mese e le recidive locali.

“Tasso di recidiva epatica” e “Time to liver recurrence (TTL)” sono definiti come il tasso e il tempo intercorso tra il trattamento ablativo e la comparsa di recidiva locale nel sito di ablazione o di nuove metastasi epatiche.

“Intervallo libero da malattia epatica (L-DFS)” è definito come l'intervallo di tempo tra il trattamento ablativo e la data del controllo radiologico che documenta la progressione di malattia epatica.

“Time to mets (TTM)” è definito come il tempo intercorso tra la diagnosi del primitivo e la comparsa delle metastasi epatiche.

“Intervallo libero da malattia (DFS)” è definito come l'intervallo tra il trattamento ablativo e la data del controllo radiologico che documenta la progressione di malattia, sia essa epatica o extraepatica.

“Sopravvivenza dopo ablazione (MWA-OS)” è definita come la sopravvivenza delle pazienti dopo il trattamento ablativo con microonde.

“Sopravvivenza globale (OS)” è definita come la sopravvivenza globale delle pazienti dalla diagnosi di tumore della mammella.

“Complicanze” sono definite a seconda della classificazione di Clavien-Dindo in minori se di grado 1 e 2 e maggiori se di grado 3 e 4.

## **2.5 Analisi Statistica**

L'analisi statistica è stata effettuata con il software JMP (SAS Institute). I dati numerici sono stati espressi come media e deviazione standard. I dati categorici sono stati confrontati mediante test del Chi-quadro di Pearson o di Fisher (quando più del 20% delle celle della tabella di contingenza era inferiore a 5), i dati numerici con t di Student. Tutti i confronti sono stati effettuati mediante test a due code. Le stime di sopravvivenza per gruppi di pazienti sono state calcolate utilizzando il metodo di Kaplan-Meier. I dati sono stati considerati completi per sopravvivenza globale all'accertamento della morte delle pazienti o sono stati considerati come censurati al 18/10/2017. Sono stati considerati come statisticamente significativi valori di  $p < 0,05$ .

# RISULTATI

## 3.1 Selezione della Coorte

Dal nostro database, dal 2009 al 2016, sono state individuate 40 pazienti con metastasi epatiche da carcinoma della mammella, sottoposte a trattamento ablativo mininvasivo, laparoscopico o percutaneo, con microonde.

L'età media delle pazienti è risultata pari a 53,6 (SD±10,28) con la maggior parte delle pazienti a basso rischio anestesilogico (ASA 1-2 90% vs ASA 3 10%). La stadiazione patologica e il profilo molecolare del tumore primitivo sono riassunti in Tabella 2.

Dodici pazienti (30%) presentavano metastasi ossee alla diagnosi delle metastasi epatiche.

## 3.2 Caratteristiche delle metastasi epatiche

Il 92,5% (37 pazienti) delle metastasi sono metacrone con un tempo mediano di sviluppo dalla diagnosi di tumore della mammella (TTM) di 52,13 mesi (IQR 25,5-81,72). I noduli sottoposti a trattamento ablativo sono

stati 100 con una media di noduli per paziente di 20,17 (SD  $\pm$ 11,42). Le dimensioni mediane dei noduli sono risultate pari a 18 mm (IQR 25-10). Sessanta noduli erano  $\leq$ 2 cm mentre 35 noduli erano  $>$ 2cm.

Tabella 2: Caratteristiche istologiche del tumore primitivo

Caratteristiche del carcinoma mammario		N=40 (%)
Istologia	duttale	30 (75,0)
	lobulare	5 (13,0)
	altro	5 (12,0)
Stadio patologico (pTNM) (1 missing)	I-II	26 (65,0)
	III-IV	13 (32,5)
Grading (4 missing)	1-2	17 (47,2)
	3	19 (52,8)
Status ormonale	ER / PgR pos	33 (84,5)
Status HER2/neu	HER2 pos	27 (20,6)
Triplo negativi	ER / PgR / HER 2 neg	5 (12,5)

### 3.3 Termoablazione con microonde

Trentadue pazienti sono state sottoposte a 1 seduta di ablazione, 6 pazienti sono state sottoposte a 2 sedute e 2 pazienti sono state sottoposte rispettivamente a 3 e 4 sedute. Tutte le ablazioni sono state eseguite su noduli diversi mentre in altri 2 casi, per persistenza di malattia nel nodulo ablato al primo controllo, le pazienti sono state sottoposte ad una seconda sessione ablativa sugli stessi noduli. In tali pazienti si è resa infine necessaria una resezione epatica per ulteriore persistenza di malattia al controllo. Altre 4 pazienti sono state sottoposte, nel corso del follow-up, a resezione epatica di noduli non passibili di ablazione né percutanea né laparoscopica. Una paziente era già stata sottoposta a resezione epatica per altra localizzazione di malattia precedentemente alla seduta ablativa.

La termoablazione con microonde è stata condotta per via laparoscopica in 24 casi e per via percutanea in 27 casi. I noduli ablati laparoscopicamente sono risultati pari a 67 mentre quelli trattati per via percutanea sono 33.

I dati riguardanti le caratteristiche dei noduli, la potenza e la durata delle ablazioni sono riassunti in Tabella 3. La maggior parte delle pazienti è stata ricoverata 1 giorno (mediana=1, IQR 1-3).

Tabella 3: Caratteristiche dei noduli e delle ablazioni

		Totale sessioni N=51	Tecnica Laparoscopica N=24	Tecnica Percutanea N=27 (%)	p
N noduli		100	67 (missing=5)	33	
Dimensioni dei noduli	mm (media±SD)	20,17 ±11,42	17,93 ±10,88	24,36±11,39	0,009
	≤20 mm	60	45 (72,6)	15 (45,5)	0,009
	>20 mm	35	17 (27,4)	18 (54,5)	
Noduli ablati/sessione	(media±SD)	1,96 ±2,08	2,91 ±2,08	1,17 ±0,39	0,007
Durata	min (media±SD)	5'45" ±3'34"	5'17" ±3'49"	6'40" ±2'49"	
Potenza	watt (media±SD)	45,7 ±9,1	47,4 ±9,7	42,4 ±6,6	

### 3.4 Esito del Trattamento Ablativo con Microonde

Il tasso globale di ablazione completa ad un mese è risultato pari all'80,26%, stratificando per tecnica utilizzata si ottiene un tasso di ablazione completa della tecnica laparoscopica significativamente superiore alla tecnica percutanea (88,89% vs 67,74%, p=0,0382).

Il tasso di recidiva globale a 3 mesi è risultato pari al 12,73%, stratificando per tecnica utilizzata si ottiene un tasso di recidiva locale statisticamente maggiore nel gruppo percutaneo se confrontato con il gruppo laparoscopico (35,29% vs 2,63%, p=0,0024).

Il tasso di recidiva globale a 6 mesi è risultato pari al 26,19%, tasso che risulta maggiore nel gruppo percutaneo (44,44%) rispetto al gruppo laparoscopico 21,21%;  $p=0,20$ ).

Combinando i tassi di recidiva a 3 e 6 mesi, si ottiene un tasso di recidiva globale locale del 37,84%, significativamente maggiore nel gruppo percutaneo rispetto al gruppo laparoscopico (62,5% vs 19,05,  $p=0,0002$ ).

Il tasso di fallimento globale del trattamento ablativo è risultato pari al 43,84%, significativamente maggiore nel gruppo percutaneo rispetto al gruppo laparoscopico (65,52% vs 29,55%,  $p=0,0037$ ).

Come mostrato in Tabella 3, i noduli ablati in laparoscopia sono significativamente più piccoli rispetto ai noduli ablati per via percutanea ( $17,93 \pm 10,88$  vs  $24,36 \pm 11,39$ ,  $p=0,009$ ).

Stratificando i noduli per dimensioni a seconda che siano  $\leq 2$ cm o  $> 2$ cm si ottiene un tasso di ablazione completo del 95,56% vs il 58,06% ( $p < 0,0001$ ).

La differenza tra le medie delle dimensioni dei noduli ablati completamente e incompletamente è statisticamente significativa ( $p < 0,0001$ ), con noduli maggiori nel gruppo dei noduli con persistenza di malattia a 1 mese.

### **3.5 Morbilità e Mortalità**

Le complicanze post-procedurali globali sono state il 20% (8 pazienti), per l'87,5% (7 pazienti) di grado lieve (I secondo la classificazione di Clavien Dindo).

Non si sono registrati decessi a 90 giorni dalla procedura.



### 3.6 Sopravvivenza a lungo termine

L'81,08% delle pazienti ha presentato una progressione di malattia che nel 86,67% dei casi è stata a livello epatico con lo sviluppo di nuove metastasi con un tempo mediano di 6,1 mesi (IQR 2,75-12,05).

Al termine del follow-up abbiamo registrato una mortalità del 50% e nell'75% dei casi la causa del decesso è stata l'insufficienza epatica.

La figura 4 riporta la curva di sopravvivenza globale delle pazienti a 10 anni.

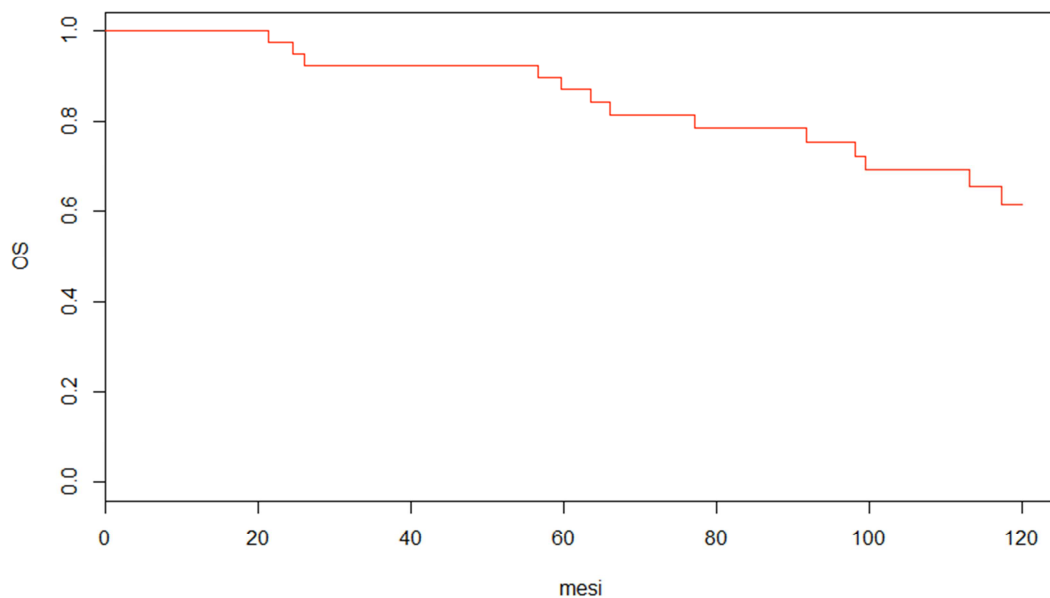


Figura 4: Sopravvivenza globale dalla diagnosi di tumore della mammella

La sopravvivenza a 5 e 10 anni dalla diagnosi del tumore alla mammella è risultata del 87,5% e 67%, rispettivamente; con una sopravvivenza media di 102,46 mesi (SD  $\pm$ 4,84).

Nella figura 5 è riportata la curva di sopravvivenza dal trattamento ablativo epatico (MWA-OS).

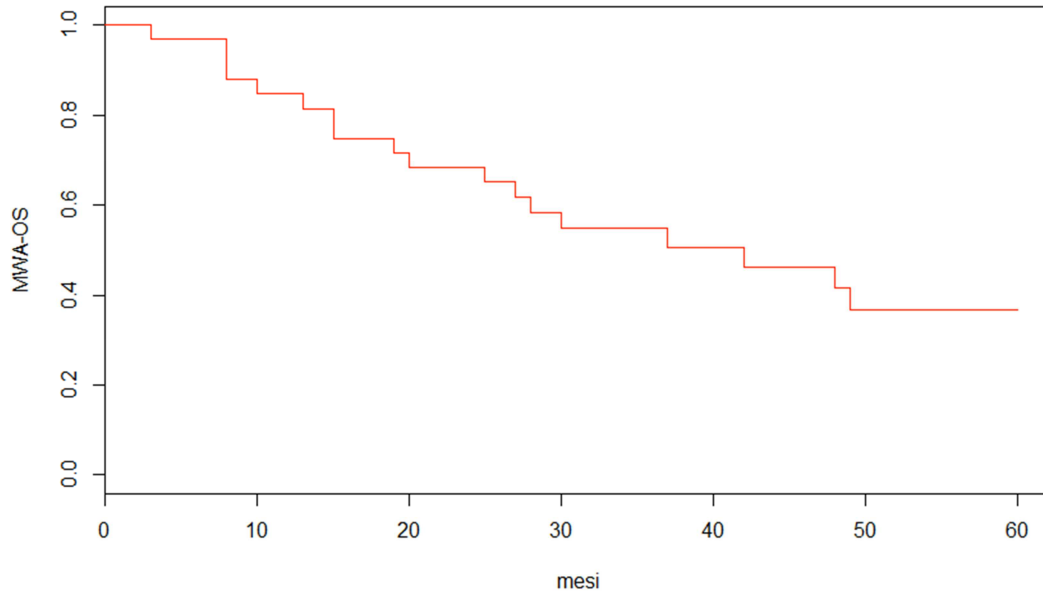


Figura 5: Sopravvivenza globale dal trattamento ablativo delle metastasi epatiche

La sopravvivenza a 3 e 5 anni dal trattamento termoablativo è risultata pari al 36% e 20%, rispettivamente; con una sopravvivenza media di 37,62 mesi (SD  $\pm$ 3,75).

Nella figura 6 è riportata la sopravvivenza libera da malattia epatica (L-DFS).

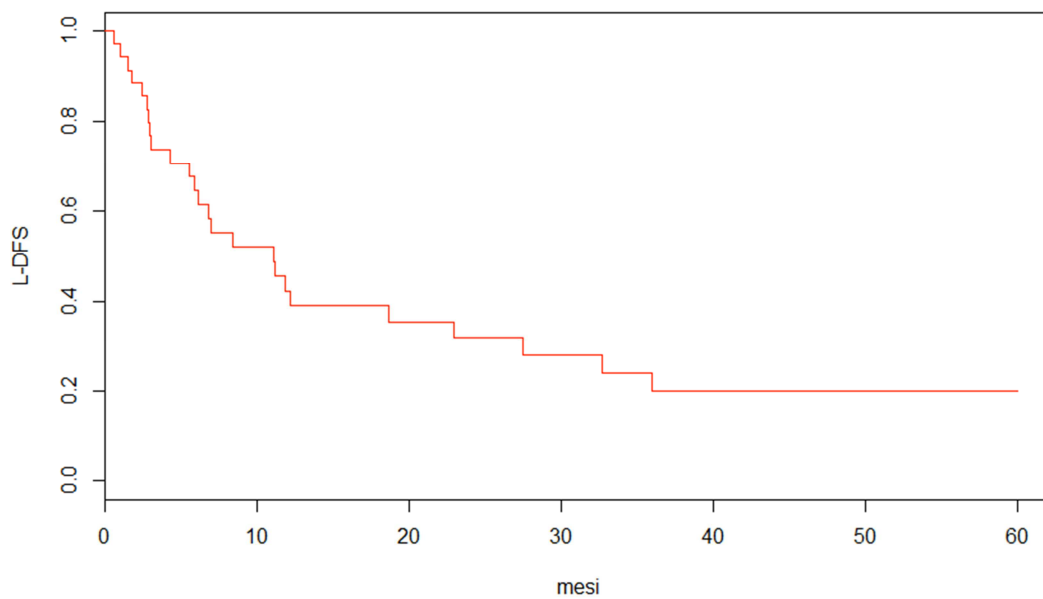


Figura 6: Sopravvivenza libera da malattia epatica.

La sopravvivenza libera da malattia epatica a 3 e 5 anni è risultata pari al 30,6% e 28,6%, rispettivamente; con una sopravvivenza media libera da malattia epatica di 15,25 mesi (SD  $\pm$ 2,41).

Il 78,95% delle pazienti ha presentato una progressione di malattia con una sopravvivenza libera da malattia (DFS) media di 16,97 mesi (SD  $\pm$ 3,46).

Nella figura 7 è riportata la curva di sopravvivenza libera da malattia (DFS).

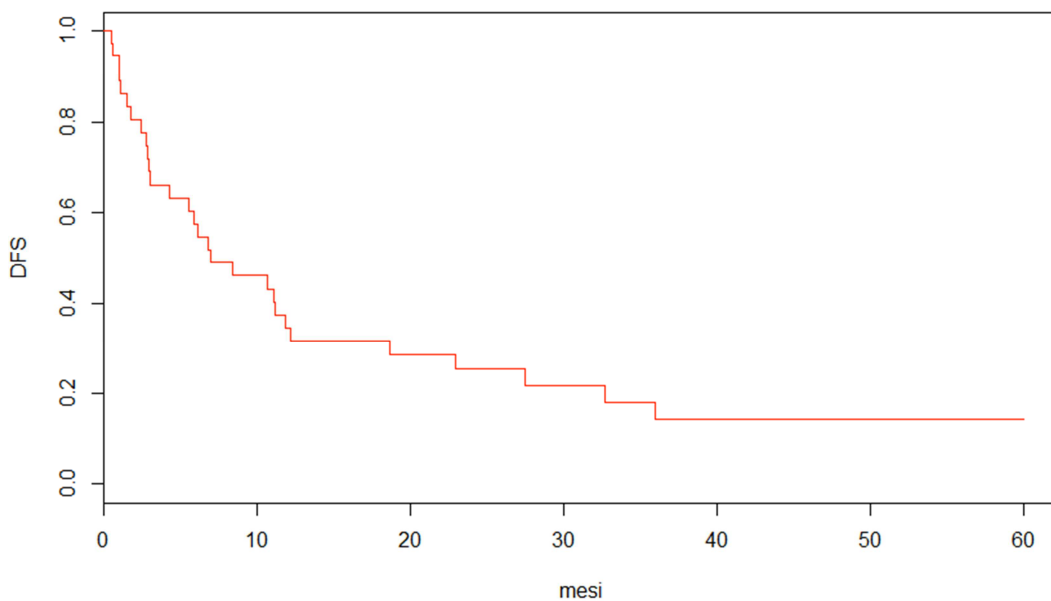


Figura 7: Sopravvivenza libera da malattia.

Al termine dell'osservazione, 8 (20%) pazienti sono libere da malattia epatica: di queste 2 sono decedute per progressione di malattia extraepatica, polmonare e cerebrale, rispettivamente; 2 sono state perse al follow-up ma erano libere da malattia epatica a 16 e 27 mesi, rispettivamente; 4 sono vive e libere da malattia epatica a 49, 86, 94 e 100 mesi, rispettivamente. Di quest'ultime, 1 paziente (viva a 94 mesi) presentava già metastasi ossee prima del trattamento ablativo, le restanti 3 pazienti sono libere da malattia anche extraepatica. La paziente che risulta libera di malattia a 100 mesi era stata sottoposta a resezione epatica "di

salvataggio” alla luce del fallimento del trattamento ablativo. La paziente presentava due metastasi di 46 e 40 mm.

# DISCUSSIONE E REVISIONE DELLA LETTERATURA

Circa il 30% delle pazienti con carcinoma mammario sviluppa metastasi epatiche, la terza sede più frequente dopo osso e polmone.

Le opzioni terapeutiche disponibili per il trattamento delle metastasi epatiche da carcinoma della mammella sono la terapia ormonale, la chemioterapia, la resezione chirurgica e il trattamento termoablativo. Tali alternative vanno discusse con il paziente in termini di rischio e beneficio e vanno concordate all'interno di un meeting multidisciplinare. La chemioterapia resta il trattamento di scelta nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico anche se inevitabilmente una quota variabile svilupperà una chemioresistenza e una inevitabile progressione di malattia. Le pazienti con metastasi epatiche isolate (12-16%) rappresentano la popolazione più adatta a cui proporre un trattamento chirurgico. La sopravvivenza con sola chemioterapia si attesta attualmente tra i 22 e i 26 mesi grazie all'aggiunta dei taxani nei protocolli chemioterapici.<sup>78</sup> Tuttavia non vi sono pazienti che sopravvivono a lungo termine, oltre i 5 anni, con la sola chemioterapia. La chirurgia potrebbe essere intesa come un

trattamento citoreducente dal momento che è noto come le cellule neoplastiche producano citochine e peptidoglicani in grado di indurre uno stato di immunodepressione. Il debulking chirurgico potrebbe offrire un vantaggio immunologico alle pazienti.<sup>79</sup> Inoltre, alla luce della *log-kill hypothesis*, per cui gli agenti chemioterapici determinano la morte di una frazione costante di cellule neoplastiche, viene avanzata, con sempre più forza, la teoria che riducendo il volume tumorale si determina un aumento dell'efficacia dell'agente chemioterapico e una riduzione dello sviluppo di chemioresistenza. Nel carcinoma mammario va tenuto a mente che la via di disseminazione al fegato è sistemica e, per tale ragione, raramente il fegato è l'unica sede di malattia metastatica in opposizione con quanto succede con il tumore del colon la cui via di disseminazione è il sistema portale. In un'ottica di trattamento palliativo, il trattamento chirurgico e in particolare la resezione epatica, viene raramente proposto alla luce della morbidità e mortalità correlata. In questo scenario, la termoablazione è un'opzione sicura e miniminvasiva che può rappresentare una valida alternativa alla resezione chirurgica. Dai dati di Sadot et al,<sup>22</sup> è emerso che non vi sono differenze statisticamente significative in termini di sopravvivenza globale e intervallo libero da malattia tra le pazienti sottoposte a resezione epatica e quelle sottoposte a trattamento ablativo.

Il trattamento ablativo è un'opzione approvata nel trattamento dell'epatocarcinoma e delle metastasi epatiche da tumore del colonretto. Il trattamento ablativo ha dato dei risultati favorevoli anche nel trattamento delle metastasi da carcinoma mammario.

Alla luce di quanto suddetto, abbiamo sottoposto a trattamento ablativo le

Tabella 4: Termoablazione in letteratura.

Autore (Periodo) Tipo di ablazione	N pz	N mts	ablazione completa (%)	Complicanze Clavien <3 / ≥3 o globali (%)	Mortalità (%)	Follow-up medio (mesi)	OS Mediano/ Medio (anni)	OS a 5 anni (%)
Livraghi et al <sup>80</sup> (1996-1999) RFA percutanea <sup>†</sup>	24	64	92	8 / 0 8	0	10 (4-44)	-	-
Liang et al <sup>81</sup> (1995-2002) MWA percutanea <sup>°</sup>	11	-	-	12 / 0 12	0	25 (5-83)	//	//
Mack et al <sup>82</sup> (1993-2002) LITT	232	578	98	15 / 0 15	0	-	- / 4.2	38
Berber et al <sup>83</sup> (1996-2005) RFA vls <sup>°</sup>	10	-	-	- 6	0	24	4.3 / -	//
Abe et al <sup>84</sup> (2000-2004) MWA percutanea	8	11	90	12.5 / 0 12.5	0	25.9 (1-43)	-	-
Lawes et al <sup>85</sup> (1998-2004) RFA percutanea	19	43	92	- -	0	29 (2-80)	-	-
Gunabushanam et al <sup>86</sup> (2002-2005) RFA percutanea	14	16	100	21.4 / 0 21.4	0	18 (6-45)	-	-
Sofocleous et al <sup>87</sup> (1999-2005) RFA percutanea	12	14	91.6	16.6 / 0 16.6	0	29.4 (3-72)	5 / -	30
Ianniti et al <sup>88</sup> (2004-2006) MWA perc, vls, open <sup>°</sup>	11	-	-	- 16.1	0	19	//	//
Jakobs et al <sup>89</sup> (1999-2006) RFA percutanea	43	111	85.6	18.6 / 7 25.6	0	37 (2-69)	4.9 / -	-
Meloni et al <sup>90</sup> (1996-2008) RFA percutanea <sup>†</sup>	52	87	95	13.5 / 0 13.5	0	94.5 (65-155.8)	2.5 / -	27
Carrafiello et al <sup>91</sup> (2003-2007) RFA percutanea	13	21	95	23.1 / 0 23.1	0	12.9 (4-35)	- / 10.9 mesi	-
Lorentzen et al <sup>92</sup> (2008-2009) MWA perc, open <sup>°</sup>	6	-	-	8.9/2.2 11.1	0	11 (4-20)	//	//
Taşçi et al <sup>93</sup> (1996-2001) RFA vls	24	57	-	-	-	20 (6-101)	4 <sup>a</sup>	29 <sup>a</sup>
Veltri et al <sup>94</sup> (1998-2011) RFA percutanea	45	87	90	15.6 / 4.4 20	0	30 (5-129)	-	-
Groeschl et al <sup>95</sup> (2003-2011) MWA perc, vls, open <sup>°</sup>	14	-	97	- 12.1	0	18	//	//
Kümler et al <sup>96</sup> (1996-2010) RFA percutanea	32	52	-	- / 3.1 50	0	-	2.8 / -	-
Barral et al <sup>97</sup> (2000-2014) RFA, MWA percutanee <sup>§</sup>	-	50	-	- / - 4	0	18.4 (8.9-38)	//	//
Sadot et al <sup>22</sup> (1991-2014) RFA, MWA perc, open <sup>‡</sup>	21	-	-	17 / 6 23	0	31 (18-63)	//	//
Serie Attuale (2009-2016) MWA perc, vls	40	100	80	17.5 / 2.5 20	0	-	- / 3,1	20

<sup>°</sup> serie con diversi tipi di tumore  
<sup>†</sup> 9 pazienti in comune  
<sup>§</sup> pazienti con diverse sedi di metastasi  
<sup>‡</sup> 3 pazienti sono stati sottoposti a trattamento ablativo in corso di resezione epatica  
<sup>a</sup> sopravvivenza dalla diagnosi di mts epatiche

pazienti con metastasi epatiche da carcinoma mammario dopo valutazione multidisciplinare.

Dalla revisione della letteratura sono stati selezionati 19 lavori riguardanti il trattamento ablativo delle metastasi epatiche da carcinoma mammario (Tabella 4). È stato consultato Medline/Pubmed e sono stati presi in considerazione solo gli articoli pubblicati in lingua inglese fino ad ottobre 2017. I termini utilizzati nel motore di ricerca sono stati: (1) liver OR hepatic AND metastases, (2) thermal OR radiofrequency OR microwave AND ablation, (3) carcinoma OR cancer AND breast, (4) non-colorectal OR noncolorectal OR non-neuroendocrine OR nonneuroendocrine. La ricerca ha previsto la combinazione di (1) con (2) o (3) o (4).

In tabella 4 sono riportate tutte le casistiche riguardanti diversi sistemi di termoablazione (radiofrequenza, microonde, laser) erogati con diverse tecniche (chirurgia a cielo aperto, laparoscopia, tecnica percutanea). Sono state escluse dall'analisi le serie che riportavano i risultati del trattamento ablativo in combinazione con il trattamento resettivo, non riportando, separatamente, i dati riguardanti la metodica in esame. Nell'analisi sono stati inseriti anche i dati riguardanti la nostra casistica.

Delle 19 casistiche, solo 5 riportano i risultati del trattamento ablativo con microonde<sup>81,84,92,95,98</sup> e di questi solo 1 analizza pazienti con solo metastasi epatiche da carcinoma mammario<sup>84</sup>. Le altre serie riguardano popolazione miste, con metastasi epatiche originanti da diversi tumori primitivi, le cui curve di sopravvivenza non sono confrontabili con la nostra casistica e pertanto, quest'ultime, non sono state riportate. Undici casistiche riportano i risultati del trattamento ablativo a radiofrequenza delle metastasi epatiche



da carcinoma mammario,<sup>80,85-87,89-91,93,94,96</sup> fatta eccezione per una serie che riporta i dati di metastasi originanti da diversi tumori primitivi.<sup>83</sup> Infine, 1 serie riporta i risultati del trattamento ablativo con microonde e radiofrequenza di metastasi da carcinoma mammario,<sup>97</sup> 1 serie riporta i risultati della termoablazione laser delle metastasi da carcinoma mammario,<sup>82</sup> e un'ultima serie riporta i risultati del trattamento chirurgico delle metastasi epatiche da carcinoma mammario includendo anche il trattamento ablativo a radiofrequenza o microonde, senza distinzione.<sup>22</sup>

Il presente studio riporta la casistica più ampia di pazienti e metastasi da carcinoma mammario sottoposte a trattamento ablativo con microonde.

Il tasso di ablazione completa registrato nella nostra serie è dell'80,26% che risulta inferiore a quanto riportato in letteratura. Tuttavia, se andiamo a stratificare il tasso di ablazione sulla base delle dimensioni dei noduli si ottiene un tasso di ablazione completo del 95,56% nel caso di noduli di dimensioni inferiori ai 2 cm, dato che risulta in linea con quanto riportato in letteratura. Altra considerazione importante che impedisce di confrontare i nostri dati con le casistiche riportate risiede nell'eterogeneità della maggior parte delle casistiche. Solo un lavoro analizza i risultati del trattamento ablativo con microonde in metastasi solo da carcinoma della mammella,<sup>84</sup> riportando un tasso di ablazione del 90% su 11 noduli in 8 pazienti sottoposte al trattamento sotto guida RM. Tuttavia, in questa serie tutti i noduli di dimensioni superiori ai 3 cm sono stati sottoposti a TAE (embolizzazione arteriosa transcatetere) creando un bias che non permette di confrontare tali risultati con quelli della nostra casistica.

Nella serie di Jakobs et al,<sup>89</sup> il tasso di ablazione completa riportato con radiofrequenza è del 96%. Tuttavia dal manoscritto emerge che 12 metastasi hanno necessitato un secondo trattamento in quanto risultate incompletamente ablate al controllo a 24 ore. Considerando queste 12 metastasi come un fallimento del trattamento ablativo, emerge come il tasso di ablazione completo con sessione singola fosse dell'85,6%, di poco superiore a quanto riportato nella nostra serie. È interessante notare come 6 pazienti (14%) siano state sottoposte al trattamento in due sessioni per scarsa tolleranza della procedura, inficiando ulteriormente i risultati.

Altre due serie,<sup>22,97</sup> riportano risultati del trattamento ablativo su metastasi epatiche da carcinoma della mammella utilizzando la radiofrequenza o le microonde. Tuttavia Barral et<sup>97</sup> al riportano complessivamente i risultati del trattamento di metastasi da carcinoma mammario non solo a livello epatico ma anche a livello osseo e polmonare, non riportando i tassi di ablazione completa. Sadot et<sup>22</sup> al invece riportano i risultati di uno studio caso-controllo di confronto tra il trattamento chirurgico e il trattamento medico delle pazienti affetti da metastasi epatiche da carcinoma mammario. Per trattamento chirurgico intendono la resezione epatica e il trattamento ablativo, sia esso con radiofrequenza o microonde. Tuttavia tale casistica è stata mantenuta nell'analisi dal momento che i dati sulla morbilità e mortalità sono riportati separatamente per il trattamento ablativo. I tassi di ablazione completa non sono stati riportati e i dati di sopravvivenza non potranno essere chiaramente utilizzati.

Nella nostra serie abbiamo condotto un'analisi stratificata confrontando il gruppo laparoscopico con quello percutaneo, evidenziando un tasso di

ablazione completo significativamente maggiore nel gruppo laparoscopico (88,89% vs 67,74%,  $p=0,0382$ ). Tale dato, tuttavia, potrebbe essere giustificato dall'evidenza che i noduli trattati in laparoscopia sono significativamente più piccoli rispetto a quelli trattati per via percutanea. Infatti, la tecnica laparoscopica è stata scelta non sulla base delle dimensioni dei noduli bensì sul numero degli stessi e sulla loro localizzazione, permettendo un'ablazione completa anche di noduli difficilmente approcciabili per via percutanea.

Anche i tassi di recidiva a 3-6 mesi e globali risultano difficilmente confrontabili con la letteratura disponibile. Non sono stati considerati i dati di recidiva riguardanti le lesioni epatiche non di origine mammaria (epatocarcinoma, metastasi da tumore gastroenterico) in considerazione della diversa biologia del tumore. L'unica serie che riporta solo i dati dell'ablazione con microonde delle metastasi epatiche da carcinoma della mammella non riporta i tassi di recidiva.<sup>84</sup>

Pertanto, confrontando i nostri risultati con quelli delle serie di pazienti sottoposte a trattamento ablativo con radiofrequenza, emerge che il tasso di recidiva globale si attesta tra il 7,8% e l'81,8% registrato in un lasso di tempo che varia tra i 3 mesi e i 129 mesi.<sup>80,86,87,89,90,93,94,96</sup> Il tasso di recidiva globale (a 3 e 6 mesi) registrato nella nostra serie è risultato pari al 19,5% per le metastasi trattate laparoscopicamente e 62,5% nel gruppo trattato per via percutanea, risultati che sono del tutto sovrapponibili a quanto riportato in letteratura.

Considerando tutte le tecniche di trattamento termoablativo, il tasso di complicanze globale riportato dalla letteratura varia dal 4 al 50%, nella

maggior parte dei casi complicate di grado lieve (I e II) secondo la classificazione di Clavien-Dindo.<sup>77</sup> Nella serie in esame il tasso di complicate globali è risultato pari al 20%, anche in questo caso la maggior parte delle complicate sono state di grado I secondo la classificazione di Clavien-Dindo sottolineando come il trattamento sia sicuro con un tasso di complicate maggiori inferiore rispetto al trattamento chirurgico resettivo.<sup>43</sup> In tale scenario, il trattamento ablativo potrebbe rappresentare una possibile opzione “chirurgica” anche a pazienti che presentano controindicazioni mediche ed anestesologiche al trattamento resettivo. A conferma della sicurezza del trattamento, la mortalità, sia in letteratura sia nella nostra serie, è stata nulla.

La nostra analisi è stata incentrata sull'efficacia e sulla sicurezza del trattamento ablativo, tuttavia, nonostante le innumerevoli variabili del carcinoma alla mammella, è stata condotta anche un'analisi di sopravvivenza che, per ovvi motivi, non verrà confrontata con le curve di sopravvivenza riportate in letteratura che comprendono diversi tumori primitivi. Tutte le serie che hanno utilizzando le microonde non hanno riportato dati di sopravvivenza. Confrontando quindi con il trattamento a radiofrequenza, la sopravvivenza mediana riportata in letteratura varia dai 2,5 ai 5 anni, dati in linea con la sopravvivenza di 3,1 anni rilevata nella nostra casistica.

Dalla nostra serie emerge un dato molto importante: 2 pazienti hanno presentato una sopravvivenza a lungo termine (49 e 86 mesi) libera da malattia; 1 paziente sottoposta ad ablazione e resezione epatica “di salvataggio” è viva e libera da malattia a 100 mesi. Dalle casistiche di

pazienti sottoposte a solo trattamento chemioterapico, non esistono pazienti con malattia metastatica sopravvissute oltre i 5 anni,<sup>78</sup> suggerendo un possibile ruolo del trattamento ablativo in questa categoria di pazienti. Abbiamo deciso di mantenere nell'analisi anche le pazienti sottoposte a resezione epatica dopo fallimento del trattamento ablativo a sottolineare che a queste pazienti va proposto un trattamento multimodale al fine di migliorare la sopravvivenza riducendo al minimo la morbilità.

Una paziente con metastasi ossee al momento del trattamento ablativo è viva a 94 mesi, sottolineando come le metastasi ossee non abbiano un impatto significativo sulla sopravvivenza e non debbano essere considerate una controindicazione ad un trattamento aggressivo.

Va sottolineato che questo studio presenta alcuni limiti. È uno studio retrospettivo seppur basato su una raccolta dati condotta prospetticamente utilizzando un database dedicato. Lo studio non prende in considerazione un gruppo di controllo di pazienti sottoposte a solo trattamento chemioterapico. Inoltre, per mancanza dei dati registrati, non è stato possibile fare delle considerazioni sull'assetto molecolare delle metastasi epatiche e sul trattamento chemioterapico somministrato.

Nel nostro studio vi è inoltre un bias di selezione. Tutte le pazienti sottoposte a trattamento ablativo erano pazienti selezionate con malattia oligometastatica al fegato.

I principali punti di forza del nostro studio sono l'omogeneità del campione che considera solo pazienti con metastasi epatica da carcinoma mammario sottoposte a trattamento ablativo con microonde e la sua numerosità. In

letteratura, infatti, non è presente nessuna casistica con numerosità superiore.

# CONCLUSIONI

I risultati del nostro studio dimostrano come il trattamento ablativo con microonde rappresenta un trattamento sicuro ed efficace nel trattamento di metastasi epatiche da carcinoma della mammella. Al fine di aumentare l'efficacia, come suggerito anche per il trattamento dell'epatocarcinoma, il trattamento andrebbe riservato a lesioni inferiori ai 2 cm.

È fondamentale che queste pazienti vengano valutate all'interno di un team multidisciplinare e tutte le opzioni terapeutiche vengano prese in considerazione. Il nostro studio non si pone di suggerire che il trattamento chirurgico è sostitutivo al trattamento chemioterapico, bensì va considerato come un trattamento adiuvante alla terapia sistemica.

Tuttavia, un'importante beneficio del trattamento chirurgico ablativo potrebbe essere anche quello di rendere le pazienti libere da malattia per un periodo tale da poter permettere una sospensione della chemioterapia palliativa. Questo intervallo di tempo libero da malattia potrebbe determinare un importante miglioramento della qualità di vita delle pazienti e una riduzione dei costi della terapia.

Saranno necessari studi prospettici randomizzati che mettano a confronto le pazienti sottoposte a solo trattamento chemioterapico con le pazienti sottoposte a trattamento chemioterapico e ablativo al fine di identificare se vi è un miglioramento della sopravvivenza.



# BIBLIOGRAFIA

1. Torre L a, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. 2015;0(0):1-22.
2. Breast cancer. *Lancet*. 2017;389(10074):1134-1150. doi:10.1016/S0140-6736(16)31891-8.
3. Corona SP, Sobhani @bullet N, Ianza @bullet A, et al. Advances in systemic therapy for metastatic breast cancer: future perspectives. *Med Oncol*. 2032;34. doi:10.1007/s12032-017-0975-5.
4. van de Vijver MJ, He YD, van 't Veer LJ, et al. A Gene-Expression Signature as a Predictor of Survival in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(25):1999-2009. doi:10.1056/NEJMoa021967.
5. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, Ziegler LD, Frye DK, Buzdar AU. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996;14(8):2197-2205. doi:10.1200/JCO.1996.14.8.2197.
6. Gerber B, Seitz E, Müller H, et al. Perioperative Screening for Metastatic Disease is not Indicated in Patients with Primary Breast Cancer and no Clinical Signs of Tumor Spread. *Breast Cancer Res Treat*. 2003;82(1):29-37. doi:10.1023/B:BREA.0000003917.05413.ac.
7. DeSantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(1):52-62. doi:10.3322/caac.21203.
8. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(4):252-271. doi:10.3322/caac.21235.

9. Harbeck N, Salem M, Nitz U, Gluz O, Liedtke C. Personalized treatment of early-stage breast cancer: present concepts and future directions. *Cancer Treat Rev.* 2010;36(8):584-594. doi:10.1016/j.ctrv.2010.04.007.
10. Follana P, Barrière J, Chamorey E, et al. Prognostic Factors in 401 Elderly Women with Metastatic Breast Cancer. *Oncology.* 2014;86(3):143-151. doi:10.1159/000357781.
11. Elias D, Maisonnète F, Druet-Cabanac M, et al. An attempt to clarify indications for hepatectomy for liver metastases from breast cancer. *Am J Surg.* 2003;185(2):158-164. doi:10.1016/S0002-9610(02)01204-7.
12. Interventional radiology in breast cancer. *The Breast.* 2017;35:98-103. doi:10.1016/J.BREAST.2017.06.012.
13. Wyld L, Gutteridge E, Pinder SE, et al. Prognostic factors for patients with hepatic metastases from breast cancer. *Br J Cancer.* 2003;89(2):284-290. doi:10.1038/sj.bjc.6601038.
14. Lee YT. Breast carcinoma: pattern of recurrence and metastasis after mastectomy. *Am J Clin Oncol.* 1984;7(5):443-449. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6507364>. Accessed October 7, 2017.
15. Carlson RW, Edge SB. Breast Cancer Treatment Guidelines. 2011.
16. Cardoso F, Costa A, Senkus E, et al. 3rd ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2017;28(1):16-33. doi:10.1093/annonc/mdw544.

17. Adam R, Aloia T, Krissat J, et al. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? *Ann Surg.* 2006;244(6):897-907-908. doi:10.1097/01.sla.0000246847.02058.1b.
18. Staren ED, Salerno C, Rongione A, Witt TR, Faber LP. Pulmonary resection for metastatic breast cancer. *Arch Surg.* 1992;127(11):1282-1284. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1444787>. Accessed October 7, 2017.
19. Murabito M, Salat A, Mueller MR. [Complete resection of isolated lung metastasis from breast carcinoma results in a strong increase in survival]. *Minerva Chir.* 2000;55(3):121-127. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10832295>. Accessed October 7, 2017.
20. Schneebaum S, Walker MJ, Young D, Farrar WB, Minton JP. The regional treatment of liver metastases from breast cancer. *J Surg Oncol.* 1994;55(1):26-31; discussion 32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8289448>. Accessed October 7, 2017.
21. Bergenfeldt M, Jensen B V, Skjoldbye B, Nielsen D. Liver resection and local ablation of breast cancer liver metastases e A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37:549-557. doi:10.1016/j.ejso.2011.04.013.
22. Sadot E, Lee SY, Sofocleous CT, et al. Hepatic Resection or Ablation for Isolated Breast Cancer Liver Metastasis. *Ann Surg.* 2016;264(1):147-154. doi:10.1097/SLA.0000000000001371.
23. Bernard-Marty C, Cardoso F, Piccart MJ. Facts and controversies in

- systemic treatment of metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2004;9(6):617-632. doi:10.1634/theoncologist.9-6-617.
24. Hortobagyi GN, Piccart-Gebhart MJ. Current management of advanced breast cancer. *Semin Oncol*. 1996;23(5 Suppl 11):1-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8893891>. Accessed October 8, 2017.
  25. Gennari R, Menard S, Fagnoni F, et al. Pilot study of the mechanism of action of preoperative trastuzumab in patients with primary operable breast tumors overexpressing HER2. *Clin Cancer Res*. 2004;10(17):5650-5655. doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-0225.
  26. Baselga J. Herceptin alone or in combination with chemotherapy in the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: pivotal trials. *Oncology*. 2001;61 Suppl 2:14-21. doi:55397.
  27. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-792. doi:10.1056/NEJM200103153441101.
  28. Benz CC, Scott GK, Sarup JC, et al. Estrogen-dependent, tamoxifen-resistant tumorigenic growth of MCF-7 cells transfected with HER2/neu. *Breast Cancer Res Treat*. 1992;24(2):85-95. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8095168>. Accessed October 8, 2017.
  29. Pietras RJ, Arboleda J, Reese DM, et al. HER-2 tyrosine kinase pathway targets estrogen receptor and promotes hormone-independent growth in human breast cancer cells. *Oncogene*.

1995;10(12):2435-2446.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7784095>. Accessed October 8, 2017.

30. Prat A, Baselga J. The role of hormonal therapy in the management of hormonal-receptor-positive breast cancer with co-expression of HER2. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5(9):531-542. doi:10.1038/ncponc1179.
31. Castiglione M, Piccart MJ. Adjuvant breast cancer treatment. 2009. <http://public.ebib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=450499>.
32. Konecny GE, Pegram MD, Venkatesan N, et al. Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER-2-overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells. *Cancer Res*. 2006;66(3):1630-1639. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-1182.
33. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, et al. Randomized Phase III Study of Docetaxel Compared With Paclitaxel in Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(24):5542-5551. doi:10.1200/JCO.2005.02.027.
34. Feher O, Vodvarka P, Jassem J, et al. First-line gemcitabine versus epirubicin in postmenopausal women aged 60 or older with metastatic breast cancer: a multicenter, randomized, phase III study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2005;16(6):899-908. doi:10.1093/annonc/mdi181.
35. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, et al. Superior Survival With Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Anthracycline-Pretreated Patients With Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results. *J Clin Oncol*. 2002;20(12):2812-2823.

- doi:10.1200/JCO.2002.09.002.
36. Wilcken N, Dear R. Chemotherapy in metastatic breast cancer: A summary of all randomised trials reported 2000-2007. *Eur J Cancer*. 2008;44(15):2218-2225. doi:10.1016/j.ejca.2008.07.019.
  37. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, et al. Doxorubicin and Paclitaxel Versus Doxorubicin and Cyclophosphamide as First-Line Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2002;20(14):3114-3121. doi:10.1200/JCO.2002.11.005.
  38. U S Food and Drug Administration - Advanced Breast Cancer Drugs. <https://www.fda.gov/default.htm>. Accessed October 8, 2017.
  39. Durie BGM, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the Jaw and Bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2005;353(1):99-102. doi:10.1056/NEJM200507073530120.
  40. Munzone E, Curigliano G, Rocca A, et al. Reverting estrogen-receptor-negative phenotype in HER-2-overexpressing advanced breast cancer patients exposed to trastuzumab plus chemotherapy. *Breast Cancer Res*. 2006;8(1):R4. doi:10.1186/bcr1366.
  41. Burris HA, Hurwitz HI, Dees EC, et al. Phase I safety, pharmacokinetics, and clinical activity study of lapatinib (GW572016), a reversible dual inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinases, in heavily pretreated patients with metastatic carcinomas. *J Clin Oncol*. 2005;23(23):5305-5313. doi:10.1200/JCO.2005.16.584.
  42. Sahani D V, Kalva SP. Imaging the liver. *Oncologist*. 2004;9(4):385-

397. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15266092>. Accessed October 30, 2017.
43. Adam R, Chiche L, Aloia T, et al. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg*. 2006;244(4):524-535. doi:10.1097/01.sla.0000239036.46827.5f.
44. Hemming AW, Sielaff TD, Gallinger S, et al. Hepatic resection of noncolorectal nonneuroendocrine metastases. *Liver Transpl*. 2000;6(1):97-101. doi:10.1002/lt.500060114.
45. Weitz J, Blumgart LH, Fong Y, et al. Partial hepatectomy for metastases from noncolorectal, nonneuroendocrine carcinoma. *Ann Surg*. 2005;241(2):269-276. doi:10.1097/01.sla.0000150244.72285.ad.
46. Laurent C, Rullier E, Feyler A, Masson B, Saric J. Resection of noncolorectal and nonneuroendocrine liver metastases: late metastases are the only chance of cure. *World J Surg*. 2001;25(12):1532-1536. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11775186>. Accessed October 23, 2017.
47. Elias D, Cavalcanti De Albuquerque A, Eggenpieler P, et al. Resection of liver metastases from a noncolorectal primary: Indications and results based on 147 monocentric patients. *J Am Coll Surg*. 1998;187(5):487-493. doi:10.1016/S1072-7515(98)00225-7.
48. Lermite E, Marzano E, Chéreau E, Rouzier R, Pessaux P. Surgical resection of liver metastases from breast cancer. *Surg Oncol*.

- 2010;19(4):e79-e84. doi:10.1016/j.suronc.2009.06.005.
49. Diamond JR, Finlayson CA, Borges VF. Hepatic complications of breast cancer. *Lancet Oncol.* 2009;10(6):615-621. doi:10.1016/S1470-2045(09)70029-4.
  50. Elias D, Lasser P, Spielmann M, et al. Surgical and chemotherapeutic treatment of hepatic metastases from carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet.* 1991;172(6):461-464. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2035135>. Accessed October 23, 2017.
  51. Abbott DE, Brouquet A, Mittendorf EA, et al. Resection of liver metastases from breast cancer: Estrogen receptor status and response to chemotherapy before metastasectomy define outcome. *Surgery.* 2012;151(5):710-716. doi:10.1016/j.surg.2011.12.017.
  52. Kostov D V., Kobakov GL, Yankov D V. Prognostic Factors Related to Surgical Outcome of Liver Metastases of Breast Cancer. *J Breast Cancer.* 2013;16(2):184. doi:10.4048/jbc.2013.16.2.184.
  53. Ychou M, Rivoire M, Thezenas S, et al. A randomized phase II trial of three intensified chemotherapy regimens in first-line treatment of colorectal cancer patients with initially unresectable or not optimally resectable liver metastases. The METHEP trial. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(13):4289-4297. doi:10.1245/s10434-013-3217-x.
  54. Mariani P, Servois V, De Rycke Y, et al. Liver metastases from breast cancer: Surgical resection or not? A case-matched control study in highly selected patients. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(12):1377-1383. doi:10.1016/j.ejso.2013.09.021.



55. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012;23 Suppl 7(suppl 7):vii11-9. doi:10.1093/annonc/mds232.
56. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *The Breast*. 2014;23(5):489-502. doi:10.1016/j.breast.2014.08.009.
57. European School of Oncology (ESO)-MBC Task Force. Metastatic breast cancer. Recommendations proposal from the European School of Oncology (ESO)-MBC Task Force. *Breast*. 2007;16(1):9-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17390420>. Accessed October 23, 2017.
58. Dutta P, Montes M, Gage AA. Experimental hepatic cryosurgery. *Cryobiology*. 1977;14(5):598-608. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/908196>. Accessed October 23, 2017.
59. Charnley RM, Doran J, Morris DL. Cryotherapy for liver metastases: a new approach. *Br J Surg*. 1989;76(10):1040-1041. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2688795>. Accessed October 23, 2017.
60. Buscarini, Rossi. Technology for Radiofrequency Thermal Ablation of Liver Tumors. *Semin Laparosc Surg*. 1997;4(2):96-101. doi:10.1053/SLAS00400096.
61. Vogl TJ, Farshid P, Naguib NNN, et al. Thermal ablation of liver

- metastases from colorectal cancer: radiofrequency, microwave and laser ablation therapies. *Radiol Med.* 2014;119(7):451-461. doi:10.1007/s11547-014-0415-y.
62. Zorbas G, Samaras T. A study of the sink effect by blood vessels in radiofrequency ablation. *Comput Biol Med.* 2015;57:182-186. doi:10.1016/j.combiomed.2014.12.014.
63. Lubner M, Brace C, Ziembiewicz T, Hinshaw J, Lee F. Microwave Ablation of Hepatic Malignancy. *Semin Intervent Radiol.* 2013;30(1):056-066. doi:10.1055/s-0033-1333654.
64. Dodd GD, Napier D, Schoolfield JD, Hubbard L. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors: postablation syndrome. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185(1):51-57. doi:10.2214/ajr.185.1.01850051.
65. Wah TM, Arellano RS, Gervais DA, et al. Image-guided percutaneous radiofrequency ablation and incidence of post-radiofrequency ablation syndrome: prospective survey. *Radiology.* 2005;237(3):1097-1102. doi:10.1148/radiol.2373042008.
66. Carrafiello G, Laganà D, Ianniello A, et al. Post-radiofrequency ablation syndrome after percutaneous radiofrequency of abdominal tumours: one centre experience and review of published works. *Australas Radiol.* 2007;51(6):550-554. doi:10.1111/j.1440-1673.2007.01871.x.
67. Andreano A, Galimberti S, Franza E, et al. Percutaneous microwave ablation of hepatic tumors: prospective evaluation of postablation syndrome and postprocedural pain. *J Vasc Interv Radiol.*

- 2014;25(1):97-105-2. doi:10.1016/j.jvir.2013.09.005.
68. Takaki H, Yamakado K, Nakatsuka A, et al. Frequency of and Risk Factors for Complications After Liver Radiofrequency Ablation Under CT Fluoroscopic Guidance in 1500 Sessions: Single-Center Experience. *Am J Roentgenol.* 2013;200(3):658-664. doi:10.2214/AJR.12.8691.
  69. Curley SA, Marra P, Beaty K, et al. Early and late complications after radiofrequency ablation of malignant liver tumors in 608 patients. *Ann Surg.* 2004;239(4):450-458. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1356249&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed September 29, 2015.
  70. Lahat E, Eshkenazy R, Zendel A, et al. Complications after percutaneous ablation of liver tumors: a systematic review. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2014;3(5):317-323. doi:10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.07.
  71. Livraghi T, Meloni F, Solbiati L, Zanusi G, Collaborative Italian Group using AMICA system. Complications of microwave ablation for liver tumors: results of a multicenter study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012;35(4):868-874. doi:10.1007/s00270-011-0241-8.
  72. Mensel B, Weigel C, Hosten N. Laser-Induced Thermoablation. <http://eknygos.lsmuni.lt/springer/288/69-75.pdf>. Accessed October 30, 2017.
  73. Miller L, Leor J, Rubinsky B. Cancer Cells Ablation with Irreversible Electroporation. *Technol Cancer Res Treat.* 2005;4(6):699-705. doi:10.1177/153303460500400615.

74. Cannon R, Ellis S, Hayes D, Narayanan G, Martin RCG. Safety and early efficacy of irreversible electroporation for hepatic tumors in proximity to vital structures. *J Surg Oncol*. 2013;107(5):544-549. doi:10.1002/jso.23280.
75. Dunki-Jacobs EM, Philips P, Martin RCG. Evaluation of thermal injury to liver, pancreas and kidney during irreversible electroporation in an in vivo experimental model. *Br J Surg*. 2014;101(9):1113-1121. doi:10.1002/bjs.9536.
76. Raccomandazioni multisocietarie italiane (AISF, AIOM, IT-IHPBA, SIC, SIRM, SITO) per la gestione integrata del paziente con epatocarcinoma.  
[http://www.webaisf.org/media/37327/position\\_paper\\_hcc\\_v30\\_22.12.16.pdf](http://www.webaisf.org/media/37327/position_paper_hcc_v30_22.12.16.pdf). Accessed October 31, 2017.
77. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-213. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1360123&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed November 6, 2014.
78. Golse N, Adam R. Liver Metastases From Breast Cancer: What Role for Surgery? Indications and Results. *Clin Breast Cancer*. 2017;17(4):256-265. doi:10.1016/j.clbc.2016.12.012.
79. Kavanaugh DY, Carbone DP. Immunologic dysfunction in cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1996;10(4):927-951. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8811309>. Accessed October 30, 2017.

80. Livraghi T, Goldberg SN, Solbiati L, Meloni F, Ierace T, Gazelle GS. Percutaneous radio-frequency ablation of liver metastases from breast cancer: initial experience in 24 patients. *Radiology*. 2001;220(1):145-149. doi:10.1148/radiology.220.1.r01jl01145.
81. Liang P, Dong B, Yu X, et al. Prognostic Factors for Percutaneous Microwave Coagulation Therapy of Hepatic Metastases. *Am J Roentgenol*. 2003;181(5):1319-1325. doi:10.2214/ajr.181.5.1811319.
82. Mack MG, Straub R, Eichler K, Söllner O, Lehnert T, Vogl TJ. Breast cancer metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy--local tumor control rate and survival data. *Radiology*. 2004;233(2):400-409. doi:10.1148/radiol.2332030454.
83. Berber E, Ari E, Herceg N, Siperstein A. Laparoscopic radiofrequency thermal ablation for unusual hepatic tumors: operative indications and outcomes. *Surg Endosc*. 2005;19(12):1613-1617. doi:10.1007/s00464-005-0236-0.
84. Abe H, Kurumi Y, Naka S, et al. Open-configuration MR-guided microwave thermocoagulation therapy for metastatic liver tumors from breast cancer. *Breast Cancer*. 2005;12(1):26-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15657520>. Accessed September 30, 2016.
85. Lawes D, Chopada A, Gillams A, Lees W, Taylor I. Radiofrequency ablation (RFA) as a cytoreductive strategy for hepatic metastasis from breast cancer. *Ann R Coll Surg Engl*. 2006;88(7):639-642. doi:10.1308/003588406X149129.
86. Gunabushanam G, Sharma S, Thulkar S, et al. Radiofrequency

- Ablation of Liver Metastases from Breast Cancer: Results in 14 Patients. *J Vasc Interv Radiol.* 2007;18(1):67-72. doi:10.1016/j.jvir.2006.10.014.
87. Sofocleous CT, Nascimento RG, Gonen M, et al. Radiofrequency Ablation in the Management of Liver Metastases from Breast Cancer. *Am J Roentgenol.* 2007;189(4):883-889. doi:10.2214/AJR.07.2198.
88. Iannitti DA, Martin RCG, Simon CJ, et al. Hepatic tumor ablation with clustered microwave antennae: the US Phase II trial. *HPB (Oxford).* 2007;9(2):120-124. doi:10.1080/13651820701222677.
89. Jakobs TF, Hoffmann R-T, Schrader A, et al. CT-Guided Radiofrequency Ablation in Patients with Hepatic Metastases from Breast Cancer. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2009;32(1):38-46. doi:10.1007/s00270-008-9384-7.
90. Meloni MF, Andreano A, Laeseke PF, Livraghi T, Sironi S, Lee FT. Breast cancer liver metastases: US-guided percutaneous radiofrequency ablation--intermediate and long-term survival rates. *Radiology.* 2009;253(3):861-869. doi:10.1148/radiol.2533081968.
91. Carrafiello G, Fontana F, Cotta E, et al. Ultrasound-guided thermal radiofrequency ablation (RFA) as an adjunct to systemic chemotherapy for breast cancer liver metastases. *Radiol Med.* 2011;116(7):1059-1066. doi:10.1007/s11547-011-0697-2.
92. Lorentzen T, Skjoldbye B, Nolsoe C. Microwave Ablation of Liver Metastases Guided by Contrast-Enhanced Ultrasound: Experience with 125 Metastases in 39 Patients. *Ultraschall der Medizin - Eur J Ultrasound.* 2011;32(5):492-496. doi:10.1055/s-0029-1246002.

93. Taşçi Y, Aksoy E, Taşkın HE, et al. A comparison of laparoscopic radiofrequency ablation versus systemic therapy alone in the treatment of breast cancer metastasis to the liver. *HPB (Oxford)*. 2013;15(10):789-793. doi:10.1111/hpb.12133.
94. Veltri A, Gazzera C, Barrera M, et al. Radiofrequency thermal ablation (RFA) of hepatic metastases (METS) from breast cancer (BC): an adjunctive tool in the multimodal treatment of advanced disease. *Radiol Med*. 2014;119(5):327-333. doi:10.1007/s11547-013-0354-z.
95. Groeschl RT, Pilgrim CHC, Hanna EM, et al. Microwave Ablation for Hepatic Malignancies. *Ann Surg*. 2014;259(6):1195-1200. doi:10.1097/SLA.0000000000000234.
96. Kümler I, Parner VK, Tuxen MK, et al. Clinical outcome of percutaneous RF-ablation of non-operable patients with liver metastasis from breast cancer. *Radiol Med*. 2015;120(6):536-541. doi:10.1007/s11547-014-0489-6.
97. Barral M, Auperin A, Hakime A, et al. Percutaneous Thermal Ablation of Breast Cancer Metastases in Oligometastatic Patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016;39(6):885-893. doi:10.1007/s00270-016-1301-x.
98. Iannitti DA, Martin RCG, Simon CJ, et al. Hepatic tumor ablation with clustered microwave antennae: the US Phase II trial. *HPB (Oxford)*. 2007;9(2):120-124. doi:10.1080/13651820701222677.