



**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Medicina

Radiologijos, branduolinės medicinos ir medicinos fizikos katedra, Biomedicinos mokslų institutas

Liucija Kudžmaitė, 6 kursas, 9 grupė

**VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO
BAIGIAMASIS DARBAS**

***„Šaltis" prieš vėžį: krūties perkutaninės krioabliacijos atvejo aprašymas ir
literatūros apžvalga***

***"Cold" Against Cancer: a Case Report of Percutaneous Cryoablation for Breast
Cancer and a Literature Review***

Darbo vadovė

docentė dr. Raminta Lukšaitė - Lukštė

Katedros ar klinikos vadovas

profesorius dr. Algirdas Edvardas Tamošiūnas

Konsultantė

Evelina Kodzis

Vilnius, 2026.

Studento elektroninio pašto adresas liucija.kudzmaite@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRUMPOS	4
SANTRAUKA	5
ABSTRACT	6
ĮVADAS	7
METODIKA	11
KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS	13
LITERATŪROS APŽVALGA	18
1. Klinikinis krioabliacijos pagrindimas ankstyvo krūties vėžio gydyme	18
1.1. Krūties vėžio gydymo tikslai: lokali ir sisteminė kontrolė	18
2. Krioabliacija: nuo pirmųjų atvejų iki dabartinės praktikos	20
3. Pacienčių atranka	21
3.1. Naviko dydžio ribos	21
3.2. Naviko histologija	21
3.3 Palankūs biologiniai žymenys	22
3.4. Lokalizacija	22
3.5. Limfmazgių įtraukimas	23
4. Krioabliacijos veikimo principas iki ląstelinio lygmens.....	24
5. Krioabliacijos technika ir vaizdinė kontrolė	27
5.1. Vaizdinis valdymas	27
5.2. Zondų skaičiaus įtaka pakankamoms užšalimo riboms. Skirtingos kriosistemos.....	27
5.3. Užšaldymo-atšildymo protokolai: ciklų skaičius, trukmės	28
5.4. Saugos zona.....	28
5.5. Saugos technikos	29
6. Poabliacinis vertinimas ir stebėsena	31
6.1. Pilna abliacija ir jos vertinimas	31
6.2. Biopsijos indikacijos po abliacijos.....	32
6.3. Stebėjimo trukmė	33
7. Krioabliacijos rezultatai	34
7.1. Onkologiniai rezultatai.....	34
7.2. Saugumas ir komplikacijos	36
7.3. Kosmetiniai rezultatai	36
7.4. Gyvenimo kokybės rezultatai.....	37
8. Krioabliacijos ir kitų perkutaninės abliacijos metodų palyginimas.....	38
8.1. Radiodažninė abliacija	38

8.2. Mikrobangų abliacija.....	38
8.3. Lazerinė abliacija	38
8.4. Krioabliacijos pranašumas	39
9. Ateities perspektyvos.....	40
9.1. Imunoterapijos derinimas su krioabliacija	40
9.2. Krioabliacijos taikymas didesniems navikams	41
APTARIMAS	43
IŠVADOS.....	47
PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	47
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	48
PRIEDAI	56

SANTRUMPOS

CEM (*Contrast Enhanced Mammography*) – mamografija su kontrastu;

DCIS (*Ductal Carcinoma in situ*) – duktalinė karcinoma *in situ*;

IBTR (*Ipsilateral Breast Tumor Recurrence*) – ipsilateralinės krūties naviko recidyvas;

IDC (*Invasive Ductal Carcinoma*) – invazyvi duktalinė karcinoma;

KT – kompiuterinė tomografija;

MRT – magnetinio rezonanso tomografija;

MWA (*Microwave Ablation*) – mikrobangų abliacija;

RFA (*Radiofrequency Ablation*) – radiodažninė abliacija;

UG – ultragarsas;

SLNB (*Sentinel Lymph Node Biopsy*) – sarginio limfmazgio biopsija.

SANTRAUKA

Krūties vėžys išlieka dažniausia moterų onkologine liga pasaulyje, todėl vis daugiau dėmesio skiriama ne tik gydymo efektyvumui, bet ir jo invazyvumo mažinimui, kosmetiniams rezultatams bei gyvenimo kokybei. Minimaliai invazyvios vaizdais valdomos procedūros, tarp jų – perkutaninė krioabliacija – pastaraisiais metais vis dažniau svarstomos kaip galima lokalaus gydymo alternatyva labai atrinktoms pacientėms, sergančioms ankstyvos stadijos krūties vėžiu.

Šio darbo tikslas – aprašyti krūties vėžio perkutaninės krioabliacijos klinikinį atvejį ir, remiantis literatūros apžvalga, įvertinti krioabliacijos efektyvumą, saugumą ir vietą gydant krūties vėžį.

Darbe taikytas klinikinio atvejo aprašymo ir naratyvinės literatūros apžvalgos metodas. Klinikinio atvejo analizei naudoti pacientės medicininės dokumentacijos, radiologinių tyrimų, histologinių išvadų ir gydymo eigos duomenys. Literatūros paieška atlikta *PubMed*, *Google Scholar* ir *Web of Science* duomenų bazėse, daugiausia remiantis 2015–2026 m. publikuotais šaltiniais. Analizuoti duomenys apie pacienčių atranką, procedūros techniką, vaizdinę kontrolę, onkologinius rezultatus, saugumą, kosmetinius rezultatus, gyvenimo kokybę ir ateities perspektyvas.

Darbe aprašyta 86 metų pacientė, kuriai diagnozuotas abipusis ankstyvos stadijos krūties vėžys: dešinėje – invazinė hormonams jautri karcinoma, kairėje – žemo laipsnio intraduktalinė karcinoma. Atsižvelgiant į pacientės amžių, gretutines ligas ir tarpdisciplininio aptarimo metu priimtą sprendimą, pasirinkta abipusė perkutaninė krioabliacija bei hormonų terapija. Procedūra praėjo be komplikacijų. Po 24 mėnesių vaizdinės stebėsenos recidyvo ar ligos progresavimo požymių nenustatyta. Literatūros duomenys rodo, kad krioabliacija tinkamoms pacientėms pasižymi palankiu saugumo profiliu, gera tolerancija, puikiais kosmetiniais rezultatais ir perspektyviais lokalaus onkologinio efektyvumo rodikliais, tačiau dabartinė įrodymų bazė tebėra ribota. Galima daryti išvadą, kad perkutaninė krioabliacija gali būti saugi ir perspektyvi individualizuota lokalaus gydymo alternatyva griežtai atrinktoms pacientėms, tačiau prieš plačiau integruojant šį metodą į klinikinę praktiką būtini didesnės apimties, metodologiškai tvirtesni ir ilgesnės stebėsenos tyrimai.

Raktažodžiai: krūties vėžys, perkutaninė krioabliacija, minimaliai invazyvus gydymas, intervencinė radiologija, lokali naviko kontrolė.

ABSTRACT

Breast cancer remains the most common malignancy among women worldwide, and increasing attention is being paid not only to treatment efficacy but also to reducing treatment invasiveness, improving cosmetic outcomes, and preserving quality of life. Minimally invasive image-guided procedures, including percutaneous cryoablation, have recently been considered a potential local treatment alternative for carefully selected patients with early-stage breast cancer.

The aim of this thesis was to present a clinical case of percutaneous cryoablation for breast cancer and, based on a literature review, evaluate the efficacy, safety, and role of cryoablation in the treatment of breast cancer.

A clinical case report and a literature review were performed. The clinical case analysis was based on the patient's medical records, radiological imaging findings, histological results, and treatment course. The literature search was conducted in PubMed, Google Scholar, and Web of Science, with primary emphasis on sources published between 2015 and 2026. The reviewed data covered patient selection, procedural technique, imaging guidance, oncological outcomes, safety, cosmetic results, quality of life, and future perspectives.

The thesis describes an 86-year-old woman diagnosed with bilateral early-stage breast cancer: hormone receptor-positive invasive carcinoma in the right breast and low-grade ductal carcinoma in situ in the left breast. Considering the patient's age, comorbidities, and the multidisciplinary team decision, bilateral percutaneous cryoablation combined with endocrine therapy was chosen. The procedure was completed without complications. During 24 months of imaging follow-up, no signs of recurrence or disease progression were detected. The reviewed literature suggests that, in selected patients, cryoablation is associated with a favorable safety profile, good tolerability, excellent cosmetic outcomes, and promising local oncological control, although the current evidence base remains limited. It can be concluded that percutaneous cryoablation may represent a safe and promising individualized local treatment alternative for highly selected patients; however, before broader integration into routine clinical practice, larger, methodologically stronger studies with longer follow-up are still required.

Keywords: breast cancer, percutaneous cryoablation, minimally invasive treatment, interventional radiology, local tumour control.

IVADAS

Krūties vėžys yra vienas aktualiausių onkologinių susirgimų pasaulyje tiek dėl didelio sergamumo, tiek dėl ilgalaikių medicininių, socialinių ir ekonominių pasekmių. (1) Epidemiologiniu požiūriu krūties vėžys tebėra dažniausiai moterims diagnozuojamas piktybinis navikas pasaulyje (1–3), o Lietuvoje 2022 m. krūties vėžys sudarė beveik ketvirtadalį visų naujų moterų vėžio atvejų ir buvo dažniausia moterų onkologinė liga. (4) Pastaraisiais dešimtmečiais stebimas nuoseklus krūties vėžio atvejų skaičiaus didėjimas, kurį lemia ne tik rizikos veiksnių paplitimas ir gyvenimo būdo ypatumai, bet ir demografiniai pokyčiai – ypač populiacijos senėjimas (1,5). Prognozuojama, kad ateityje krūties vėžio našta ir toliau augs – pateikiamose prognozėse numatomas pasaulinio sergamumo didėjimas iki 2050 m. (5). Tačiau gerėjanti ankstyva diagnostika, ypač dėl plačiai taikomos mamografinės patikros, leidžia dažniau aptikti ligą ankstyvesnėse stadijose, kai liga dar neturi ryškių simptomų, gydymo galimybės yra efektyvesnės ir mažiau invazinės, o randami navikai – mažesni ir kliniškai palankesni. (6,7) Europos šalyse mamografinio patikrinimo programos sudaro apie 27% visų krūties vėžio diagnozių, o likusieji atvejai diagnozuojami per pirminės sveikatos priežiūros gydytojų siuntimus dėl įtariamų simptomų. (8,9)

Gerėjant ankstyvai diagnostikai ir gydymo rezultatams, krūties vėžio mirtingumas daugelyje šalių mažėja; Lietuvoje per 2011–2021 m. išgydomosios (*treatable*) krūties vėžio mirtingumo dalies rodiklis sumažėjo 16% (nuo 25 iki 21 per 100 000 pacienčių), šis pokytis siejamas su prevencijos ir gydymo pažanga bei padidėjusiu dalyvavimu patikros programose; panaši kryptis stebima ir ES. (10) Dėl šių priežasčių didėja ilgai po diagnozės gyvenančių pacienčių dalis, todėl gyvenimo kokybė tampa vienu centrinių gydymo sėkmės kriterijų, apimančiu fizinę, emocinę ir socialinę gerovę. (3,11) Ilgalaikis gydymo poveikis, kosmetiniai rezultatai ir socialinis gyvenimas įgyja ypatingą reikšmę, nes gydymo sukeltos pasekmės gali išlikti ilgai ir reikšmingai veikti kasdienybę. (11) Dėl to vis daugiau dėmesio skiriama mažiau invazyvioms, tausojančioms vietinio gydymo alternatyvoms ir gydymo mastų mažinimui – gydymo deeskalacijai – tinkamoms kandidatėms, siekiant sumažinti perteklinę gydymo žalą išlaikant kuo panašesnius onkologinius rezultatus. (6,7,12)

Krūties vėžio chirurginio gydymo evoliucija per pastaruosius šimtmečius nuosekliai judėjo link mažiau invazinių metodų. Nuo radikalios mastektomijos XX amžiaus pradžioje iki modifikuotos radikalios mastektomijos ir vėliau – krūtį tausojančios operacijos, chirurgija nuolat tobulėjo siekiant sumažinti gydymo naštą pacientėms. Šiuolaikinis požiūris į krūties vėžio gydymą pabrėžia individualizuotą požiūrį – gydymo intensyvumas pritaikomas pagal naviko biologiją, stadiją ir, svarbiausia, pacientę. (6,12)

Nepaisant reikšmingos pažangos krūties vėžio gydyme, standartiniai gydymo metodai vis dar yra susiję su apčiuopiama fizine, psichologine ir gydymo našta, kuri ypač aktuali ankstyvų stadijų,

geros prognozės navikų kontekste. (7,13) Chirurginis gydymas išlieka kertine ankstyvo krūties vėžio gydymo strategija, o krūtį tausojanti operacija su adjuvantine spinduline terapija daugelyje gairių ir klinikinėje praktikoje tradiciškai laikoma lygiaverte mastektomijai ankstyvų stadijų ligos atvejais. (14) Vis dėlto chirurginio gydymo efektyvumas neišvengiamai susijęs su invazyvumu – audinių pašalinimu, pooperacinių komplikacijų rizika ir randų formavimusi, o komplikacijų dažnis ir pobūdis reikšmingai priklauso nuo procedūros apimties bei gretutinių veiksnių. (15) Literatūroje pabrėžiama, kad net ir ankstyvų stadijų ligos atveju po krūtį tausojančių operacijų daliai pacienčių išlieka nepalankūs, netenkinantys kosmetiniai rezultatai, kurie pacientėms turi neigiamą psichosocialinį poveikį. (7) Nors onkoplastinės technikos pastaraisiais metais ženkliai išplėtė galimybes gerinti estetinius rezultatus ir pacienčių pasitenkinimą (16), gydymo sukelti išoriniai pokyčiai (įskaitant randus ir odos pakitimus) vis tiek gali lemti kūno vaizdo problemas, nerimą, distresą ar depresinius simptomus. (13) Prie chirurginio gydymo, kad ir koks jis minimalus būtų, vis tiek dažnai derinama spindulinė terapija (13); taip pat plačiai taikomas sisteminis neoadjuvantinis ir adjuvantinis gydymas, didėjant išgyvenančių pacienčių skaičiui, išryškina nepageidaujamus reiškinius – nuovargis, miego sutrikimai, periferinė neuropatija, kognityviniai sutrikimai, *etc.* (3) Atsakant į šį poreikį, pastaraisiais dešimtmečiais vis plačiau taikomos minimaliai invazyvios, vaizdais valdomos vietinio gydymo strategijos, ypač navikų abliacija, kuri apibūdinama kaip sparčiai besivystanti sritis ir kai kuriems navikams laikoma įsitvirtinusi gydymo alternatyva, paremta itin aukštų arba žemų temperatūrų ar kitų fizinių veiksnių panaudojimu siekiant sunaikinti ir/ar pašalinti navikus. (17) Ši kryptis glaudžiai siejasi su intervencinės radiologijos ir intervencinės onkologijos plėtra: apžvalgose pabrėžiama, kad vaizdais valdoma perkutaninė abliacija tapo svarbiu intervencinės onkologijos metodu, kurio vaidmuo gydant vėžį vis auga. (17,18) O intervenciniai radiologai įvardijami kaip reikšmingai prisidedantys prie gydymo – ypač taikant perkutaninės abliacijos technikas metastazėms (pvz., kepenyse) bei kitoms indikacijoms; pirminio krūties naviko abliacija apibūdinama kaip aktyviai tiriama sritis. (19)

Krūties vėžio kontekste minimaliai invazyvus gydymas vis dažniau integruojamas į klinikinę praktiką – stengiamasi, kad atrankos kriterijus atitinkančios pacientės galėtų išvengti atviros operacijos, o navikinis audinys būtų sunaikintas minimaliai intervencinėmis procedūromis. (20,21) Perkutaninės vietinės abliacijos procedūros krūties vėžiui apima kelias technologijas: dažniausiai taikomos krioabliacija, radiodažninė abliacija (RFA), lazerinė abliacija, mikrobangų abliacija (MWA). Jų privalumai - ambulatorinio gydymo galimybė, mažesnis komplikacijų dažnis, minimalūs randai ir greitesnis atsistatymas (20), o lyginant su chirurginiu gydymu jos siejamos su trumpesniu atsistatymo laiku, mažesniu procedūriniu našta, mažesniu anestezijos poreikiu ir geresniais kosmetiniais rezultatais. (21) Bet verta paminėti, kad tinkamiausių kandidačių atranka vis dar yra tiriamojoje stadijoje: daugelyje publikuotų darbų įtrauktos pacientės, kurios neatitiko chirurginio

gydymo indikacijų arba rinkosi nechirurginį gydymą, todėl perkutaninė abliacija kol kas nėra įtvirtinta kaip standartinė strategija krūties vėžio gairėse. (21)

Krioabliacija – minimaliai invazinė, vaizdiniais tyrimais kontroliuojama procedūra, kurios metu navikas yra sunaikinamas šaldant iki itin žemų (nuo -20°C iki -40°C) temperatūrų. Šis metodas gan seniai naudojamas gydant inkstų, kepenų ir plaučių vėžį, o pastaraisiais metais vis daugiau dėmesio skiriama jo taikymui gydant ankstyvos stadijos krūties vėžį. (12) Ankstyvieji krioabliacijos tyrimai krūties vėžio srityje prasidėjo XXI amžiaus pradžioje, kai buvo įrodyta, kad šis metodas yra saugus ir efektyvus gydant fibroadenomas. Vėliau atlikti pilotiniai tyrimai parodė, kad krioabliacija gali būti veiksminga ir gydant invazinį krūties vėžį. (22)

Krioabliacija veikia apimdama kelis ląstelių žūties būdus: tiesioginį ląstelių pažeidimą dėl ledo kristalų susidarymo, osmotinį šoką, mikrovaskulinę trombozę ir apoptozę. (12) Praktiniu požiūriu vienas svarbiausių krioabliacijos skirtumų yra aiški vaizdinė kontrolė: procedūros metu susiformuojantis ledo kamuolys matomas echoskopiskai ir jo dydis gali būti įvertinamas realiu laiku, orientuojantis į ~ 10 mm ribą aplink židinį, taip didinant abliacijos ribų valdymo tikslumą. (23) Procedūrą galima atlikti ambulatoriškai, naudojant tik vietinę nejautrą, o jos trukmė svyruoja nuo 30 iki 60 minučių. (24) Skirtingai nuo chirurginio gydymo, krūties krioabliacija apibūdinama kaip beveik neskausminga ambulatorinė procedūra - šaltis gali lėtinti nervinio impulso sklaidimą ir sukelti analgezinį efektą, kuris gali padėti geriau toleruoti procedūrą. (23,25) Taip pat krioabliacija nepalieka randų, nereikalauja ilgo atsigavimo periodo po narkozės bei gyjant, ir leidžia pacientėms grįžti prie įprasto gyvenimo būdo per kelias dienas. (12,26)

Be tiesioginio naviko sunaikinimo, krioabliacija pasižymi potencialiu imunomoduliuojančiu poveikiu: atitirpimo fazėje aprašomas nepakitusių navikinių antigenų ir sunaikintų naviko ląstelių fragmentų išsiskyrimas į aplinkinius audinius, kas sukelia uždegiminę reakciją ir aktyvuoja imuninę sistemą. Šis reiškinys gali sukelti sisteminį priešnavikinį imuninį atsaką, potencialiai apsaugodamas nuo metastazių ir ligos recidyvavimo. (27,28) Preklinikuose tyrimuose parodyta, kad krioabliacija kartu su imunoterapija gali sustiprinti priešnavikinį imuninį atsaką ir pagerinti gydymo rezultatus. Šiuo metu vyksta klinikiniai tyrimai, vertinantys krioabliacijos ir imunoterapijos kombinaciją gydant trijų neigiamų receptorių krūties vėžį po neoadjuvantinės chemoterapijos. (28,29) Taip pat tiriama galimybė naudoti kelių zondų, KT kontroliuojamą krioabliaciją didesniems navikams, panašiai kaip tai daroma gydant inkstų, kepenų ir plaučių vėžį. (29)

Svarbu pažymėti, kad krioabliacija krūties vėžio kontekste šiuo metu rekomenduojama tik labai specifinei pacienčių grupei – tai yra ≥ 60 metų amžiaus moterys su unifokaliniiais, $\leq 1,5$ cm dydžio, žemo laipsnio, HR+, HER2- invazine latakų karcinoma, kuri matoma ultragarsu ir neturi limfmazgių metastazių – griežtais atrankos kriterijais siekiama, kad kol kas procedūra būtų taikoma tik toms pacientėms, kurioms ji suteiktų didžiausią naudą ir mažiausią riziką. (26,30)

Dabartinė klinikinių įrodymų bazė išlieka heterogeniška: krioabliacijos rezultatai literatūroje aprašomi nuo maždaug 2000 m., dauguma publikacijų yra nedidelės prospektyvios studijos (dažniausiai <100 pacienčių), o apžvalgose pateikiami rezultatai rodo labai nevienodus tyrimų įtraukimo kriterijus, imtis. Be to, akcentuojama, kad krioabliacijos tyrimuose trūksta metodų standartizacijos bei pacienčių atrankos kriterijų – praktikoje krioabliacija taikyta ir specifinėse situacijose „už rekomendacijų ribų“. (27,31) Be to, kas išlieka „aukšto lygio“ įrodymų stoka: nėra didelės apimties randomizuotų tyrimų, stebėjimo trukmė daugelyje prospektyvių stebėjimo studijų yra trumpa, todėl ilgalaikiai vietinės kontrolės ir kosmetinių baigčių duomenys dar laukiami, o šie neišspręsti klausimai įvardijami kaip būtinos sąlygos prieš integruojant metodą į rutinę praktiką. (27)

Tad krioabliacija šiuo metu vertinama kaip perspektyvi, tačiau dar galutinai neįsitvirtinusi ankstyvo krūties vėžio vietinio gydymo alternatyva. Jos potencialas siejamas su galimybe sumažinti gydymo invazyvumą, išsaugoti gerus kosmetinius rezultatus ir kartu užtikrinti gerus onkologinius rezultatus tikslinei pacienčių grupei. Prieš įtraukiant šį metodą į rutininę klinikinę praktiką būtini tolesni, metodologiškai tvirtesni ir ilgesnės stebėsenos tyrimai.

Šiame baigiamajame darbe aprašomas 86 m. pacientės, kuriai diagnozuotas abipusis skirtingos histologijos krūties vėžys, ligos ir gydymo eigos aprašymas.

Baigiamojo darbo tikslas – aprašyti krūties vėžio perkutaninės krioabliacijos atvejį, bei remiantis klinikiniu atvejo aprašymu ir literatūros apžvalga įvertinti krioabliacijos efektyvumą, saugumą ir vaidmenį gydant krūties vėžį.

METODIKA

Šiame baigiamajame darbe taikytas klinikinio atvejo aprašymo ir literatūros apžvalgos metodas.

Klinikinio atvejo aprašymui, gavus pacientės sutikimą ir VULSK leidimą (1 priedas) aprašyti klinikinį atvejį, naudoti pacientės medicininės dokumentacijos, radiologinių vaizdų, histologinių išvadų ir gydymo eigos duomenys. Aprašyta diagnostikos seka, radiologinių vaizdai ir jų aprašymai, histologinis patvirtinimas, tarpdisciplininis gydymo taktikos pasirinkimas, atliktos perkutaninės krioabliacijos procedūros aprašas, pooperacinis laikotarpis ir pokrioabliacinė vaizdinė stebėseną.

Literatūros apžvalgos tikslas buvo surinkti ir apibendrinti mokslinius duomenis apie perkutaninės krioabliacijos taikymą krūties vėžio gydyme, daugiausia dėmesio skiriant metodo klinikiniam pagrindimui, pacienčių atrankai, technikai, onkologiniams rezultatams, saugumui, vaizdinei kontrolei, kosmetiniams rezultatams, ir ateities perspektyvoms. Literatūros paieška atlikta *PubMed Central*, *Google Scholar*, *Web of Science* ir *Scopus* elektroninėse duomenų bazėse, apimant publikacijas nuo 2016 iki 2026 metų. Keli senesni šaltiniai taip pat buvo įtraukti, nes jie buvo svarbūs nagrinėjamos temos kontekstui ir palyginimui su dabartinėmis studijose – juose aprašoma ankstyvoji krūties krioabliacijos raida, pagrindiniai fiziniai ir veikimo mechanizmai, pirmieji klinikiniai rezultatai ar metodiniai principai, kuriais remiasi vėlesni tyrimai.

Literatūros paieškai naudoti anglų kalbos raktažodžiai ir jų deriniai pagal atskiras darbo temas: „*breast cryoablation*“, „*cryoablation*“, „*percutaneous cryoablation*“, „*breast cancer*“, „*therapy*“, „*statistics*“, „*early-stage breast cancer*“, „*breast cancer treatment*“, „*breast cancer statistics*“, „*local control*“, „*ipsilateral breast tumor recurrence*“, „*complete ablation*“, „*rate*“, „*image-guided ablation*“, „*ultrasound-guided cryoablation*“, „*CT-guided cryoablation*“, „*MRI after cryoablation*“, „*contrast-enhanced mammography*“, „*cosmetic outcomes*“, „*quality of life*“, „*immunotherapy*“, „*cryoablation and immunotherapy*“, „*abscopal effect*“, taip pat raktažodžiai, susiję su kitomis minimaliai invazyviomis abliacijos technologijomis: „*radiofrequency ablation*“, „*microwave ablation*“, „*laser ablation*“, „*technique*“. Paieškos metu raktažodžiai buvo derinami naudojant loginius operatorius *AND* ir *OR*.

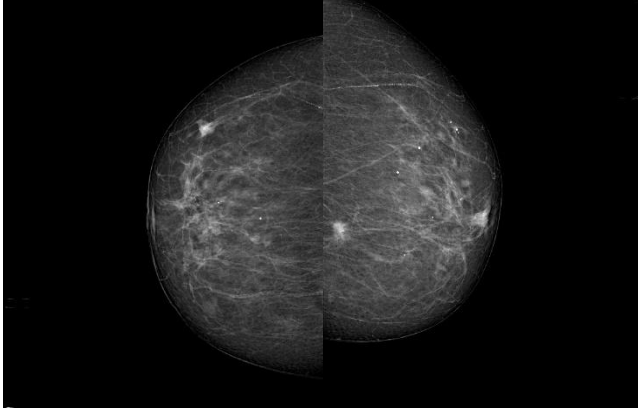
I literatūros apžvalgą įtraukti anglų kalba publikuoti viso teksto straipsniai, tiesiogiai susiję su krūties vėžio krioabliacija arba svarbūs atskiroms nagrinėjamoms problemoms. Pirmenybė teikta originaliems klinikiniais tyrimams, studijoms, sisteminėms apžvalgoms, metaanalizėms, apžvalginiams straipsniams bei reikšmingiems gairių ir ekspertinių rekomendacijų šaltiniams.

Neįtraukti straipsniai, kurių turinys nebuvo tiesiogiai susijęs su darbo tema, publikacijos be pilno teksto, pasikartojantys šaltiniai ir straipsniai, kuriuose pateikta informacija buvo nepakankama analizei.

Paieškos rezultatai eksportuoti į bibliografijos valdymo programą *Zotero*. Toliau atlikta pavadinimų ir santraukų peržiūra, duomenys suskirstyti pagal pagrindines darbo temas: krioabliacijos klinikinį pagrindimą, metodo raidą, pacienčių atranką, procedūros techniką, vaizdinę kontrolę, onkologinius rezultatus, saugumą, kosmetinius ir gyvenimo kokybės rezultatus, palyginimą su kitomis abliacijos technologijomis bei imunomoduliuojančius efektus ir ateities perspektyvas.

KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

86 metų pacientė 2023 m. lapkričio mėn. po profilaktinės mamografijos atsiųsta detalesniam ultragarsiniam ištyrimui įtariant abiejų krūčių piktybinius vėžinius pakitimus. Mamografiškai krūčių vaizdas įvertintas BI-RADS 4, ACR 2 (pav. 1,2).



Pav. 1. Abiejų krūčių mamografija, kraniokaudalinė projekcija

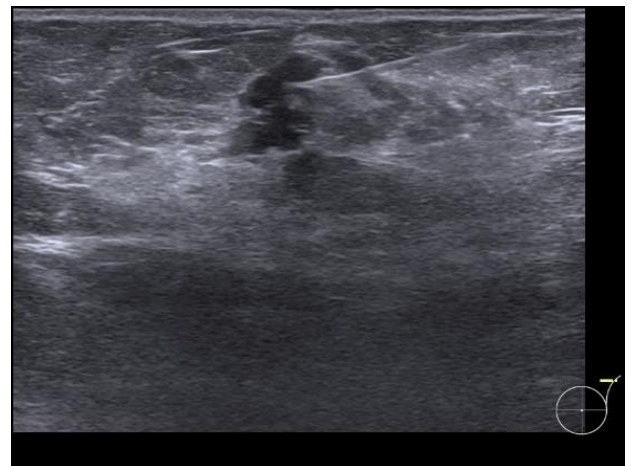


Pav. 2. Abiejų krūčių mamografija, mediolateralinė įstrižinė projekcija

Atlikus ultragarsinį tyrimą, abiejose krūtyse nustatyti piktybiniai pakitimai - dešinėje krūtyje ties 10 val. vertikalios orientacijos, neaiškių ribų heterogeniškos struktūros 11 x 12 mm dydžio darinys su centrine registruojama kraujotaka, jame keli hiperechogeniški intarpai, galimai atitinkantys kalcinatus. Kairėje krūtyje ties 11 val. įvertintas hipoechogeniškas vertikalios orientacijos spikulinis 9 x 10 mm dydžio darinys. Abipus pažastyse padidėjusių, pakitusios struktūros limfmazgių nenustatyta. Pakitimai krūtyse įvertinti kaip BI-RADS 5 - atlikta abiejų krūčių biopsija, naudojant 18G biopsinę adatą su automatinio biopsinio šautuvu (pav. 3, 4).



Pav. 3. Dešinės krūties ultragarsinis tyrimas, pilka skalė

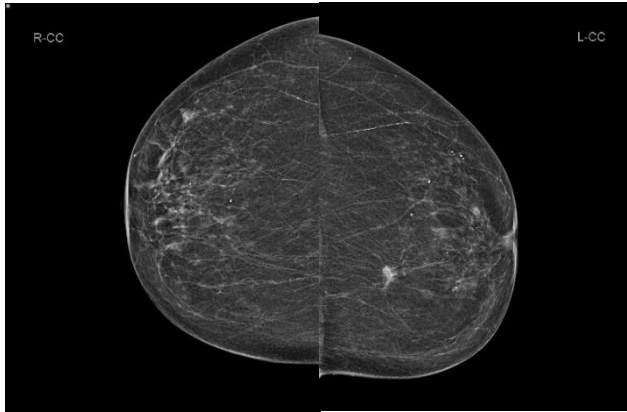


Pav. 4. Kairės krūties ultragarsinis tyrimas, pilka skalė

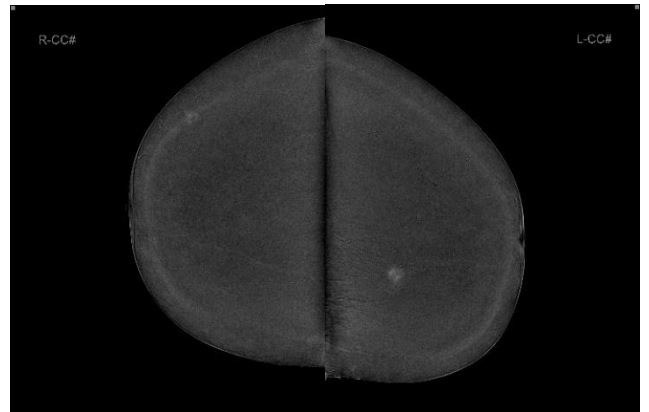
Histologinio tyrimo išvada – dešinės krūties invazinė duktalinė/lobulinė karcinoma, estrogenų receptoriai +++, progesterono receptoriai +++, HER2–, Ki67 proliferacijos indeksas 10%, kas atitiktų hormonams jautrų, mažesnio proliferacinio aktyvumo naviką; ir kairės krūties žemo laipsnio intraduktalinė karcinoma (DIN1/DCIS, kribrozinio tipo).

Po tarpdisciplininio aptarimo nustatyta diagnozė: dešinės krūties karcinoma cT1N0M0 st. IA, ir kairės karcinoma cTisN0M0 st. 0. Atsižvelgiant į pacientės amžių, gretutinius susirgimus (dislipidemija, pirminė arterinė hipertenzija, 2 tipo cukrinis diabetas), rekomenduota atlikti abiejų krūčių navikinių darinių krioabliaciją ir taikyti hormonų terapiją.

Papildomam ligos įvertinimui atlikta kontrastinė mamografija (CEM) (pav. 5 - 8) ir MRT (pav. 9, 10).



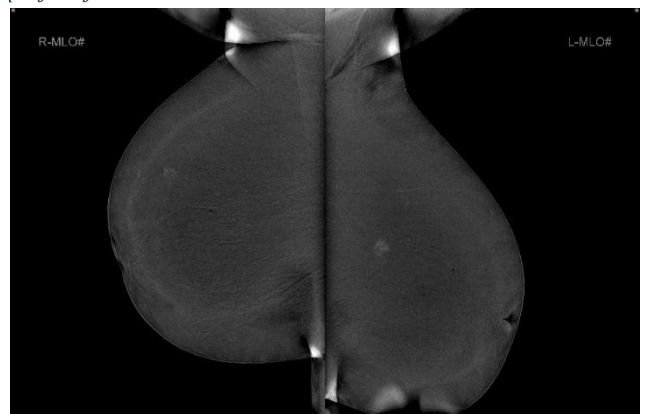
Pav. 5. Abiejų krūčių mamografija, kraniokaudalinė projekcija



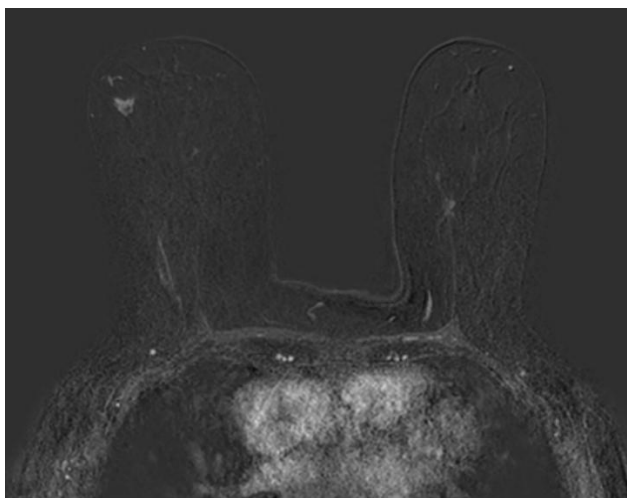
Pav. 6. Abiejų krūčių kontrastinė mamografija, kraniokaudalinė projekcija



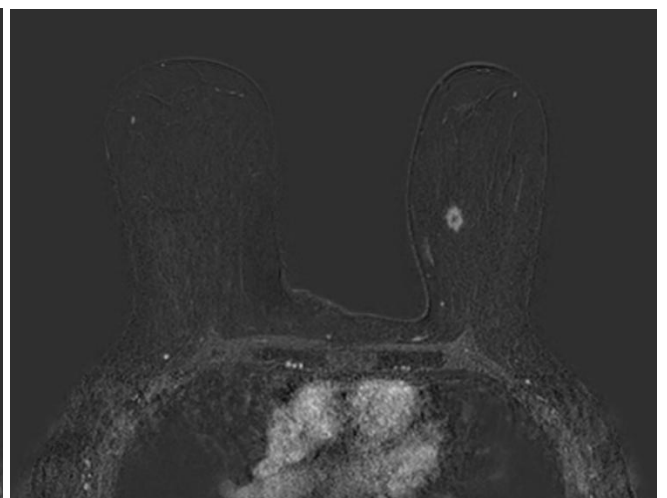
Pav. 7. Abiejų krūčių mamografija, mediolateralinė įstrižinė projekcija



Pav. 8. Abiejų krūčių kontrastinė mamografija, mediolateralinė įstrižinė projekcija



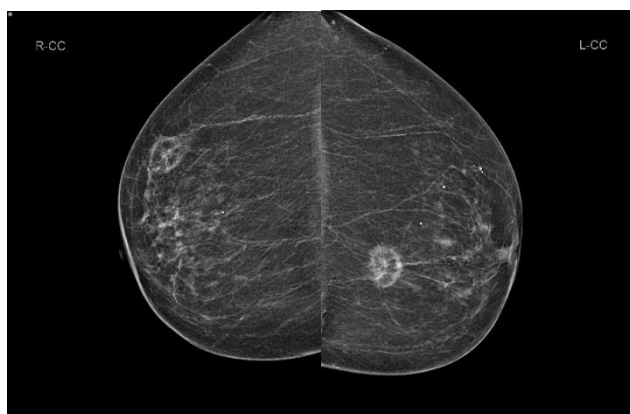
Pav. 9. Krūčių magnetinio rezonanso tomografija po intraveninio kontrastavimo, subtrakcijos vaizdas, aksialinė plokštuma



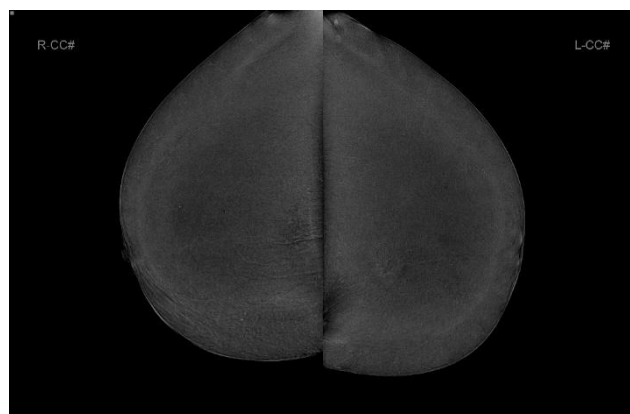
Pav. 10. Krūčių magnetinio rezonanso tomografija po intraveninio kontrastavimo, subtrakcijos vaizdas, aksialinė plokštuma

Krioabliacija atlikta 2023 m. gruodžio mėn. Procedūra atlikta taikant bendrąją intubacinę nejautrą kartu su vietine 2 % lidokaino nejautra. Atlikus po 2 mm odos incizijas, į kiekvieną naviką, kontroliuojant kompiuterine tomografija, įvesti 2 kriozondai ($2 \times \text{IceForce}$), po vieną į dešinės ir kairės krūtų navikus. Atliktas standartinis dviejų ciklų šaldymo-atšildymo protokolai: 10 min. šaldymo – 8 min. atšildymo (6 min. pasyvaus ir 2 min. aktyvaus) – 10 min. šaldymo – 6 min. aktyvaus atšildymo. Punkcijos vietos koaguluotos. Procedūra praėjo sklandžiai. Ankstyvuojų pooperaciniu laikotarpiu pacientė jautėsi gerai, kraujavimo požymių krioabliacijos zonose nenustatyta, palpuojant jos buvo neskausmingos. Pooperacinis laikotarpis buvo be komplikacijų. Po bendro chemoterapeutų aptarimo rekomenduota hormonų terapija, pradėtas gydymas tamoksifenu.

Praėjus 3 mėnesiams po krioabliacijos, atlikta kontrastinė mamografija: dešinėje krūtyje patologinių kontrastinę medžiagą kaupiančių darinių nebuvo matyti; stebėta 35 x 25 mm poabliacinė zona su keliais polimorfiniais kalcinatais. Kairėje krūtyje stebėta ~ 35 x 23 mm poabliacinė zona saikiai kaupianti kontrastinę medžiagą, (pav. 11 – 14) dėl ko ją buvo rekomenduojama pasekti dinamikoje ir po 3 mėn. atlikti MRT.



Pav. 11. Abiejų krūtų mamografija, kraniokaudalinė projekcija



Pav. 12. Abiejų krūtų kontrastinė mamografija, kraniokaudalinė projekcija

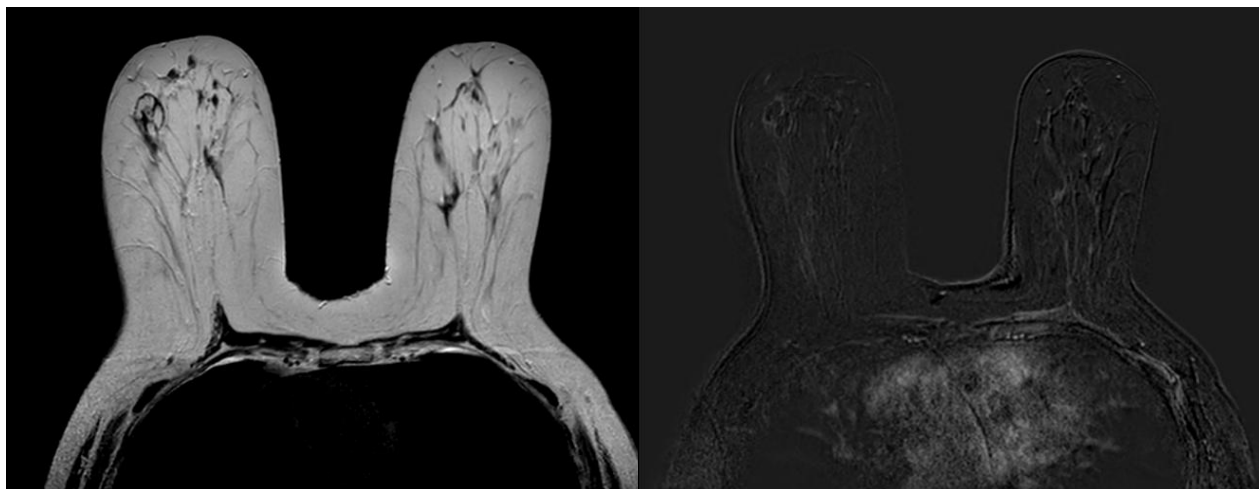


Pav. 13. Abiejų krūtų mamografija, mediolateralinė įstrižinė projekcija



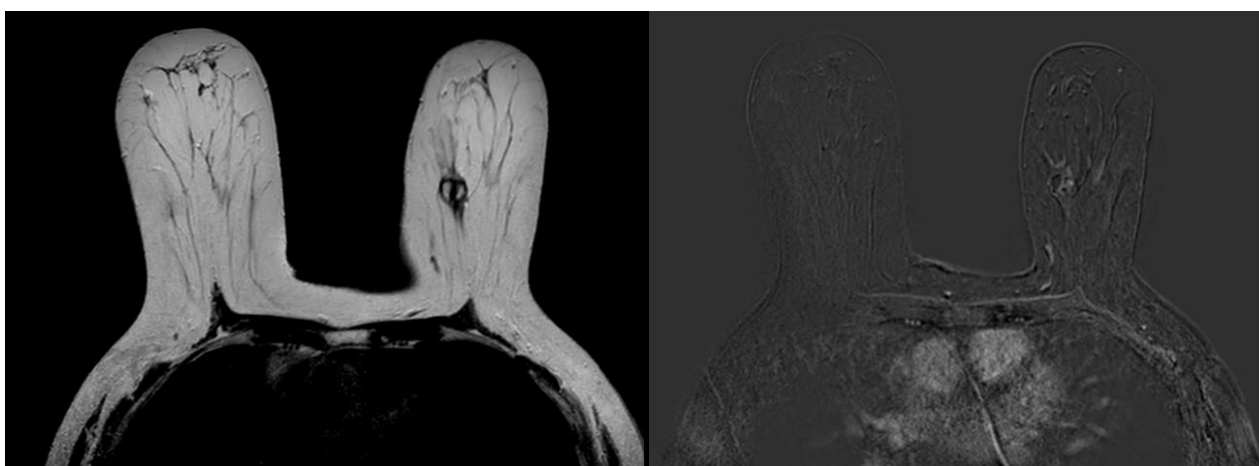
Pav. 14. Abiejų krūtų kontrastinė mamografija, mediolateralinė įstrižinė projekcija

Dar po 3 mėnesių (6 mėn. po krioabliacijos) atliktoje krūtų MRT stebėti heterogeniškos struktūros poabliaciniai nekrozės židiniai su neintensyviai kontrastinę medžiagą kaupiančiu apvadu ir pertvaromis dešinėje, išorinių kvadrantų riboje (pav. 15 – 18). Aiškių ligos recidyvo požymių ar naujų navikiniams būdingų židinių krūtyse nematyti.



Pav. 15. Krūtų magnetinio rezonanso tomografija, po intraveninio kontrastavimo, T1-weighted seka, aksialinė plokštuma

Pav. 16. Krūtų magnetinio rezonanso tomografija po intraveninio kontrastavimo, subtrakcijos vaizdas, aksialinė plokštuma



Pav. 17. Krūtų magnetinio rezonanso tomografija po intraveninio kontrastavimo, T1-weighted seka, aksialinė plokštuma

Pav. 18. Krūtų magnetinio rezonanso tomografija po intraveninio kontrastavimo, subtrakcijos vaizdas, aksialinė plokštuma

24 mėn. po krioabliacijos ultragarsu aiškių ligos recidyvo požymių ar naujų navikinių būdingų židinių krūtyse nematyti (pav. 19, 20).

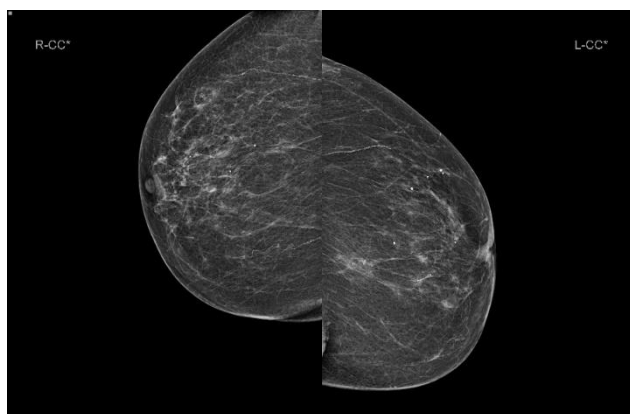


Pav. 19. Dešinės krūties ultragarsinis tyrimas, pilka skalė



Pav. 20. Kairės krūties ultragarsinis tyrimas, pilka skalė

Mamografija taip pat įvertinta kaip be abipusių recidyvo požymių, BI-RADS 2. ACR 1 (pav. 21 - 22).



Pav. 21. Abiejų krūčių mamografija, kraniokaudalinė projekcija



Pav. 22. Abiejų krūčių mamografija, mediolateralinė įstrižinė projekcija

Apibendrinant, šiuo klinikiu atveju vyresnio amžiaus pacientei, kuriai nustatyti abipusiai ankstyvos stadijos, unicentriniai, hormoniškai jautrūs krūčių navikai be limfmazgių pažeidimo, dėl amžiaus ir gretutinių ligų pasirinkta mažiau invazyvi gydymo taktika – abipusė perkutaninė krūčių navikų krioabliacija kartu su hormonų terapija. Procedūra buvo sėkminga, pooperacinis laikotarpis – be komplikacijų, o ilgalaikės vaizdinės stebėsenos metu iki 24 mėnesių po gydymo nenustatyta nei lokalaus recidyvo, nei regioninio ar tolumo ligos progresavimo požymių.

LITERATŪROS APŽVALGA

1. Klinikinis krioabliacijos pagrindimas ankstyvo krūties vėžio gydyme

1.1. Krūties vėžio gydymo tikslai: lokali ir sisteminė kontrolė

Krūties vėžio gydymas grindžiamas dviem pagrindiniais tikslais: lokalia naviko kontrole ir sisteminės ligos prevencija. Nemetastazinio krūties vėžio atveju pagrindiniai gydymo tikslai yra naviko pašalinimas iš krūties ir regioninių limfmazgių bei metastazinio pasikartojimo prevencija. Tradiciškai lokali terapija apima chirurginį naviko pašalinimą ir pažastinių limfmazgių įvertinimą, su galima pooperacine spinduline terapija. Sisteminė terapija gali būti skiriama prieš operaciją (neoadjuvantinė), po operacijos (adjuvantinė) arba abiem atvejais, priklausomai nuo naviko tipo. (32) Krioabliacijos, kaip minimaliai invazinės vaizdais valdomos abliacinės technikos, tikslas yra toks pats kaip ir chirurginio gydymo – visiškas naviko sunaikinimas *in situ*, išlaikant lokalią kontrolę, tačiau sumažinant gydymo invazyvumą. Pastarųjų metų duomenys rodo, kad gerai atrinktomis pacientėms, sergančioms mažos rizikos ankstyvu krūties vėžiu, krioabliacija gali pasiekti palyginamą lokalią kontrolę su chirurginiu gydymu gavusiomis pacientėmis su mažos rizikos navikais. (12,27) Tai patvirtina du svarbiausi prospektyviniai tyrimai: FROST tyrime po 6 metų stebėjimo ipsilateralinės krūties naviko recidyvo (angl. *IBTR, Ipsilateral Breast Tumor Recurrence*), rodiklis siekė 3,64%, o invazinio pasikartojimo nepriklausomas išgyvenamumas – 97,59%; ICE3 tyrime po 5 metų stebėjimo nustatytas 4,3% IBTR dažnis ir 96,7% krūties vėžio specifinis išgyvenamumas. (33,34) Šie lokalaus kontrolės rodikliai yra palyginami su laukiamais rezultatais po lumpektomijos ir rodo, kad krioabliacija gali būti saugi alternatyva chirurginiam gydymui.

Lokali kontrolė gydant krūties vėžį yra svarbi ne tik kaip vietinė baigtis, bet kaip ir veiksnys, susijęs su ilgalaikiu išgyvenamumu. EBCTCG metaanalizė parodė, kad geresnė vietinė kontrolė lemia statistiškai reikšmingą krūties vėžio ir bendrą išgyvenamumą. (35) Tad krioabliacijos rezultatus reikėtų vertinti sisteminio gydymo kontekste, nes šiuolaikinė (hormoninė, chemoterapinė ir tikslinė - biologinė) terapija reikšmingai mažina tiek lokalaus, tiek tolumojo recidyvo riziką. (32,35) Dėl to mažos rizikos, hormonų receptorių teigiamų, HER2 neigiamų navikų atveju daliai pacienčių, kurios gauna adjuvantinę endokrininę terapiją, lokali kontrolė gali būti pasiekta mažiau invazyvesnėmis priemonėmis. (27,30,33) ICE3 tyrimo duomenys parodė, kad pacienčių grupėje, gavusių tik hormoninę terapiją be spindulinio gydymo, IBTR dažnis buvo 3,7% ir tai rodo, kad krioabliacija kartu su sisteminiu gydymu gali užtikrinti adekvačią vietinę kontrolę. (33)

1.2. Kodėl ieškoma alternatyvų chirurgijai

Nors chirurginis gydymas išlieka ankstyvo krūties vėžio standartu, vis daugiau dėmesio skiriama atvejams, kai jo invazyvumas gali būti neproporcingas tikėtinaai naudai. (36) Tai ypač aktualu vyresnėms, trapioms ar daug gretutinių ligų turinčioms pacientėms, taip pat tom, kurioms svarbus mažesnis procedūrinis krūvis, geresnis kosmetinis rezultatas ar galimybė išvengti operacijos ir bendrosios nejautos. Ilgėjant pacienčių išgyvenamumui, gyvenimo kokybė, funkcinė būklė ir ilgalaikės gydymo pasekmės tampa vis svarbesniais gydymo sėkmės kriterijais, todėl lokalaus gydymo pasirinkimas vis dažniau grindžiamas ne vien onkologiniu efektyvumu, bet ir gydymo toleravimu ir gydymo tikslų individualizavimu. (37)

Operacinę riziką lemia ne vien amžius, bet ir bendra pacienčių būklė, gretutinės ligos bei trapumas. Literatūroje pabrėžiama, kad gretutinės ligos didina pooperacinių komplikacijų riziką, o trapumas yra reikšmingesnis nepalankių baigčių prognostinis veiksnys nei amžius. (38) Vyresnėms pacientėms dažniau nustatomos medicininės pooperacinės komplikacijos, blogesnis funkcinis atsistatymas ir didesnė nepageidaujamų reiškinių tikimybė, todėl prieš pasirenkant gydymo taktiką svarbu vertinti ne tik naviką, bet ir pačios pacientės galimybes išgyti. Šiuolaikinėse gairėse pabrėžiama, kad gydymo intensyvumas turėtų būti individualizuojamas atsižvelgiant ne vien tik į amžių, bet ir į trapumą, į pažinimo funkcijas, mobilumą, mitybos būklę ir numatomą gyvenimo trukmę. (39)

Be operacinės rizikos, svarbūs ir vietinio gydymo invazyvumo kaštai. Net ir krūtį tausojanti chirurgija gali būti susijusi su randais, ne visada tenkinančiu kosmetiniu rezultatu, pooperaciniu skausmu, jutimo sutrikimais, peties ir rankos funkcijos pablogėjimu ar limfedema, ypač jei gydymas apima ir pažasties intervencijas ar radioterapiją. Šios pasekmės gali neigiamai veikti fizinę, emocinę ir socialinę pacienčių gerovę, todėl daliai pacienčių mažiau invazyvus vietinis gydymas gali būti kliniškai ir psichologiškai geresnis variantas. (37,40) Dėl to krioabliacija vertinama kaip potenciali alternatyva, nes procedūra paprastai atliekama ambulatoriškai, perkutaniškai, dažnai nereikalauja bendrosios nejautos ir yra susijusi su palankiu saugumo profiliu bei gerais kosmetiniais rezultatais. Todėl pacientėms, kurioms chirurginis gydymas yra nepageidaujamas, rizikingas arba kurioms svarbus gydymo apimčių mažinimas – deeskalacija, krioabliacija gali tapti gera lokalaus gydymo galimybe, ypač jei jos taikymas grindžiamas kruopščia atranka ir daugiadisciplininės komandos sprendimu. (29,33)

2. Krioabliacija: nuo pirmųjų atvejų iki dabartinės praktikos

Krūtų vėžio krioabliacija, kaip gydymo metodas, vystėsi palaipsniui – nuo ankstyvųjų eksperimentinių bandymų iki šiuolaikinių daugiacentrių klinikinių tyrimų. Chirurginis krūtų vėžio gydymas istoriškai evoliucionavo nuo radiklios mastektomijos, modifikuotos radiklios mastektomijos iki krūtų tausojančios chirurgijos; krioabliacija šiame kontekste gali būti vertinama kaip dar vienas gydymo apimčių mažinimo etapas. (12) Dar XX a. 9-ajame dešimtmetyje pradėti pirmieji bandymai taikyti krioabliaciją gydomuoju tikslu, siekiant visiškai sunaikinti navikinį audinį, ir nors iš pradžių ši technologija buvo plačiau žinoma kaip fibroadenomų gydymo priemonė, ankstyvieji klinikiniai stebėjimai bei bandomieji tyrimai parodė jos potencialą kaip nechirurginės krūtų vėžio gydymo alternatyvos. (12,22) Vieni pirmųjų aprašytų atvejų siekia 1985 metus, kai buvo atlikta vadinamoji „kriolumpektomija“, o vėliau, 1997 metais, po eksperimentinių tyrimų su gyvūnais, ultragarsu kontroliuojama krioabliacija sėkmingai pritaikyta pacientei, atsisakiusiai chirurginio gydymo. 2002–2015 m. publikuoti tyrimai toliau formavo krioabliacijos metodikos pagrindą ir paruošė erdvę didesnės apimties tyrimams. (12,41) Esminiu lūžio tašku laikomas 2016 metais paskelbtas ACOSOG (Alliance) Z1072 II fazės tyrimas, kuris parodė 92 % sėkmingos abliacijos rodiklį gydant invazinę krūtų karcinomą ir leido suprasti, kad geriausi rezultatai pasiekiami mažesniems navikams. (22,41) Vėlesni tyrimai tęsė darbą: 2023 metais paskelbti duomenys parodė, kad nors kai kurioms pacientėms po krioabliacijos dar buvo nustatoma likusi karcinoma naviko periferijoje, bendras naviko sunaikinimo potencialas išliko reikšmingas. (12) Tolesnę metodo raidą ženklino du svarbūs daugiacentriai tyrimai – ICE3 ir FROST. ICE3 tyrimas, pradėtas 2014 metais, tapo vienu reikšmingiausių šiuolaikinių darbų: į jį įtrauktos ≥ 60 metų moterys, sergančios mažos rizikos ankstyvos stadijos krūtų vėžiu, o 2024 metais paskelbti 5 metų stebėjimo rezultatai parodė 4,3 % ipsilateralinės krūties naviko pasikartojimo rodiklį (IBTR) ir 96,7 % krūtų vėžio specifinį išgyvenamumą, nenustatant rimtų su įrenginiu susijusių nepageidaujamų reiškinių. (33,41) FROST tyrimas, pradėtas 2016 metais, taip pat patvirtino metodo perspektyvumą: 2026 metais paskelbti 6 metų stebėjimo rezultatai rodė 3,64 % bendrą 5 metų ipsilateralinės krūties naviko pasikartojimo dažnį ir 97,59 % invazinės IBTR neturinčių išgyvenamumą. Šių tyrimų visuma rodo, kad atrinktoms pacientėms, sergančioms ankstyvos stadijos mažos rizikos krūtų vėžiu, krioabliacija gali pasiekti apie 98 % klinikinį sėkmės rodiklį, o vietinio pasikartojimo dažnis išlieka panašus į tikėtiną po lumpektomijos. (12,34,41) Taigi per kelis dešimtmečius krioabliacija iš pavienių eksperimentinių bandymų tapo rimtai svarstoma lokalaus gydymo deeskalavimo strategija, o dabartiniai tyrimai jau plečia jos taikymo ribas, vertindami derinius su imunoterapija didesnių navikų ir metastazinės ligos atvejais. (28)

3. Pacienčių atranka

Krioabliacija krūties vėžio gydyme dažniausiai taikoma ankstyvos stadijos invaziniam krūties vėžiui, ypač mažesnio dydžio navikams. Literatūroje aprašomi tyrimai koncentruojasi į I stadijos, hormonų receptorių teigiamą (HR+), žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus 2 neigiamą (HER2-), limfmazgių neigiamą invazinę duktalinę karcinomą (IDC). (22,33,34) FROST tyrimas įtraukė moteris ≥ 50 metų su unifokaliniiais, ultragarsu matomais navikais, kurie buvo HR+/HER2-, o regioniniai limfmazgiai – nesureagavę. (34) ICE3 tyrimas įtraukė ≥ 60 metų moteris su unifokaline, ultragarsu matoma IDC iki $\leq 1,5$ cm, 1-2 histologinio laipsnio, HR+/HER2-. (33) Šių tyrimų rezultatai parodo, kad krioabliacija gali suteikti panašius rezultatus kaip tradicinė chirurgija, tačiau mažiau invazyviai ir geriau išsaugant krūties estetiką. (26,33,34) Krioabliacija taip pat tiriama kaip alternatyva pacientėms, kurios negali būti operuojamos dėl sveikatos būklės arba atsisako chirurginio gydymo. Šiose situacijose krioabliacija gali būti taikoma ir didesnio dydžio navikams, nors rezultatai yra mažiau prognozuojami. (42)

3.1. Naviko dydžio ribos

Daugelyje klinikinių tyrimų naviko dydžio riba yra $\leq 1,5$ cm, nors kai kurie tyrimai įtraukė darinius iki 2 cm. (22,24,33) ICE3 tyrimas įtraukė pacientes su $\leq 1,5$ cm dydžio IDC (vidutinis naviko dydis buvo 7,4 mm matuojant skersmenį ir 8,1 mm sagitaliai). FROST tyrimas įtraukė pacientes su unifokaliniiais navikais, kurių mediana buvo 9 mm. Z1072 tyrimas leido įtraukti navikus iki 2 cm, tačiau sėkmės rodiklis buvo mažesnis didesniems navikams, ypač tiems, kurie turėjo reikšmingą duktalinės karcinomos *in situ* (DCIS) komponentą. (22,33,34) Literatūroje akcentuojama, kad pilna abliacijos sėkmė aiškiai priklauso nuo mažesnio naviko dydžio. Pavyzdžiui, viename tyrime pilna abliacija buvo pasiekta 100% navikų ≤ 15 mm, tačiau tik 84,6% navikų > 15 mm. (43) Taigi šiuo metu rekomenduojama naviko dydžio riba yra 1,5 cm, nors ateityje, naudojant pažangesnes technikas (pvz., kelių zondų metodą, derinant su KT valdymu), gali būti įmanoma gydyti didesnius navikus. (29)

3.2. Naviko histologija

Invazinė duktalinė karcinoma (IDC) yra pagrindinė histologinė forma, kuriai taikoma krioabliacija daugelyje tyrimų. (24,30,33) Gryna IDC be reikšmingo duktalinės karcinomos *in situ*, arba DCIS (*ductal carcinoma in situ*) komponento yra laikoma idealiu kandidatu krioabliacijai. DCIS apsunkina gydymą dėl kelių priežasčių: skirtingai nuo IDC, kuri sudaro kompaktišką masę, DCIS plinta pieno latakais segmentiniu būdu ir gali tęstis keliais centimetrais nuo pagrindinio naviko, arba būti nekalcifikavusi ir neaptinkama ultragarsu – todėl sunku tiksliai nustatyti ligos ribas vien tik vaizdiniais tyrimais. Be to, krioabliacijos metu net pasiekus 1 cm saugos zoną aplink matomą darinį,

DCIS gali būti už ledo rutulio ribų – Z1072 tyrime tai buvo viena iš pagrindinių nesėkmės priežasčių. (22,44,45)

Nors kai kurie tyrimai įtraukė mišrią IDC su ribotu DCIS komponentu, DCIS šiuo metu nėra laikoma standartiniu krioabliacijos kandidatu. Tyrimas, vertinantis preoperacinės krioabliacijos veiksmingumą, parodė, kad 97% invazyvios latakų karcinomos atvejų (be DCIS komponento) buvo visiškai sunaikinta krioabliacijos metu, kas parodo krioabliacijos efektyvumą atrinktoms su mažais, unifokaliniiais navikais pacientėms. (44)

3.3 Palankūs biologiniai žymenys

Daugelis tyrimų įtraukė tik hormonams (estrogeno receptoriams) jautrius navikus. (24) FROST ir ICE3 tyrimai įtraukė HR+ navikus, nes esant teigiamai hormonų receptorių reakcijai, galima taikyti adjuvantinę endokrininę terapiją, kuri pagerina onkologinius rezultatus. (24,33,34) Beveik visi tyrimai įtraukė tik HER2- navikus. HER2+ navikai paprastai yra agresyvesni ir reikalauja tikslinės terapijos, todėl jie nėra laikomi idealiais kandidatais minimaliems invaziniam gydymams. (24,33,34)

Daugelis tyrimų įtraukė tik 1-2, arba žemo-vidutinio histologinio laipsnio navikus. Žemo laipsnio navikai yra mažiau agresyvūs ir turi mažesnę metastazių riziką. (12,33) Viena tyrime pacientės su pasikartojimais turėjo daugiau blogai diferencijuotų navikų nei pacientės be pasikartojimų, kas rodo, kad aukšto laipsnio navikai yra susiję su didesne pasikartojimo rizika po krioabliacijos. (46)

Nors Ki-67 proliferacijos žymuo nėra naudojamas kaip specifinis atrankos kriterijus daugelyje krioabliacijos tyrimų (ypač minint FROST, ICE3), jis yra svarbus biologinis žymuo, nurodantis naviko agresyvumą. Žemas Ki-67 lygis paprastai koreliuoja su žemo laipsnio, HR+ navikais, kurie gali būti idealūs kandidatai krioabliacijai. Aukštas Ki-67 lygis (>20-30%) paprastai rodo agresyvesnį naviko fenotipą ir turėtų būti vertinamas atidžiau. (47) Taip pat literatūroje minimi Luminal A ir B potipio krūties navikai, kurie yra HR+/HER2-. Laikoma, kad Luminal A potipio navikai galėtų būti palankesni krioabliacijai dėl mažiau agresyvaus profilio. (34,43)

3.4. Lokalizacija

Pagrindiniai naviko lokalizacijos aspektai yra atstumas iki odos, iki spenelio, ir matomumas ultragarsu. Navikai, esantys arti odos paviršiaus, gali sukelti odos pažeidimus, įskaitant šalčio nudegimus, uždegimą ir odos retrakcijas, o navikai per arti spenelio-areolės gali didinti kosmetinių defektų riziką, funkcijos praradimą arba nepakankamą abliacijos zoną dėl anatomicinio apribojimo. (48) Literatūroje nėra apibrėžtų išmatuotų ribų, tačiau šios vietos reikalauja individualaus vertinimo ir gali būti laikomos santykinėmis kontraindikacijomis. Navikai arti krūtinės sienos (pektoralinių

raumenų, šonkaulių) gali sukelti gilesnių audinių pažeidimus (12,26) – tokiais atvejais itin naudingas KT valdymas, kad būtų tiksliau įvertinta abliacijos zona ir išvengta gretimų struktūrų pažeidimo. (49)

3.5. Limfmazgių įtraukimas

Tradiciškai SLNB – sarginio limfmazgio biopsija – yra standartinė procedūra ankstyvos stadijos krūties vėžio atveju siekiant įvertinti pažastinių limfmazgių būklę. Tačiau krioabliacijos kontekste SLNB vaidmuo yra diskutuotinas. FROST tyrimo antrajai imčiai (50-69 metų moterys) SLNB buvo atliekama; kai kuriais atvejais SLNB buvo atliekama kartu su krioabliacija, siekiant įvertinti limfmazgių būklę. (34) Kiti tyrimai praleido SLNB argumentuodami, kad krioabliacija be SLNB yra onkologiškai saugi ir įgyvendinama pacientėms su ankstyvos stadijos, mažos rizikos krūties vėžiu (mažas dydis, žemo laipsnio, HR+, HER2–) – t.y. prieš krioabliaciją turėtų būti atliktas pažastų ultragarso tyrimas, siekiant įvertinti limfmazgių būklę, ir jei limfmazgiai yra kliniškai ir ultragarsu neigiami, SLNB gali būti praleista. (24)

4. Krioabliacijos veikimo principas iki ląstelinio lygmens

Krioabliacija yra paremta staigiu audinių atšaldymu iki labai žemų temperatūrų, kad būtų sunaikinamas navikinis audinys. Šiuolaikinėse krioabliacinėse sistemose šalčio efektas dažniausiai sukuriamas naudojant suslėgtas dujas, pvz., argoną, kurios plėsdamosi per siaurą angą zondo gale itin greitai atvėsta (Joule–Thomson efektas) - taip zondo galiuke temperatūra gali pasiekti maždaug -186°C ; helis gali būti naudojamas aktyviam atitirpinimui ir užšalusios zonos dydžio valdymui. (12) Šis principas leidžia suformuoti prognozuojamą, dažniausiai elipsės formos ledo zoną aplink zondą, vadinamąjį ledo kamuolį, kurio dydis priklauso nuo zondo tipo, dujų srauto, audinių savybių ir taikomo protokolo. Taip pat gali būti naudojamos azoto sistemos – šaldymas pasiekiamas tiesiogiai tiekiant skystąjį azotą per zondą, ir azotui virstant dujomis absorbuojama šiluma. (50,51)

Krioabliacijos metu audinyje vanduo iš skystos būsenos virsta į kietą, todėl formuojasi makroskopiškai apibrėžta užšalusi zona – ledo kamuolys, arba „ice-ball“, kuri yra lyg procedūros žymeklis. Kadangi šilumos ištraukimas ir temperatūros nukritimas yra didžiausias tiesiogiai prie zondo, aušimas čia vyksta greičiausiai, o periferijoje – lėčiau; atitinkamai, šalčiausia zona yra prie zondo, o šilčiausia – ledo kamuolio pakraštyje. (52) Dėl šios priežasties vien tik matomas ledo kamuolys dar nereiškia vienodo citotoksinio efekto visame jo tūryje: ląstelių žūtį lemia ne tik pasiekta žemiausia temperatūra, bet ir aušinimo greitis, laikas, kiek audinys išlaikomas žemiausioje temperatūroje bei atitirpinimo greitis. (12,51)

Praktiškai efektyviausia ir plačiausiai klinikoje naudojama strategija yra kartotiniai užšaldymo – atitirpinimo („freeze–thaw“) ciklai, nes jie didina ląstelių pažaidos lygį. (51) Mechanškai kartotinis užšaldymas–atitirpinimas didina užšalimo zonos tūrį (audiniui jau patyrus temperatūrinį, t.y. šalčio stresą, keičiasi šilumos laidumas ir sekantis užšalimas įvyksta greičiau ir efektyviau), lėtina atitirpimą (ypač dėl mikrocirkuliacijos pažeidimo), ir didina tikimybę, kad periferijoje susiformuos intraceliuliniai ledo kristalai, kurie ląstelėms yra letalūs. (12,53) Eksperimentiniai ir klinikiniai protokolai krūties krioabliacijoje dažnai remiasi dvigubu užšaldymo–atitirpinimo ciklu, siekiant, kad navikas būtų pilnai apimtas ledo kamuolio pakankamą laiką; šiuolaikinėje literatūroje taip pat aprašomi trigubi ciklai. (12) Svarbus techninis niuansas – atitirpinimo greitis. Greitas atitirpinimas gali didinti ląstelių išgyvenimo tikimybę (ribojamas intraceliulinių kristalų augimas), o lėtesnis, dar vadinamas pasyvus atitirpinimas siejamas su didesne ląstelių žūtimi ir ryškesne nekroze; be to, kartotiniai užšaldymo–atitirpinimo ciklai didina nekrozės mastą. (52) Taigi, klinikinė užšaldymo–atitirpinimo ciklų logika yra sukurti optimalias termines sąlygas ląstelių negrįžtamam pažeidimui, ypač abliacijos zonos periferijoje, kur temperatūros yra aukštesnės ir aušinimas lėtesnis. (51)

Krioabliacijos biologinis poveikis aprašomas kaip keli tarpusavyje persidengiantys mechanizmai, kurių svarbiausi – tiesioginis ląstelių struktūrų pažeidimas dėl ledo kristalų susidarymo ir osmosinių pokyčių, bei netiesioginis audinio žuvimas dėl mikrovaskulinio pažeidimo ir išemijos. (51) Temperatūrai nukritus iki užšalimo zonos, pirmiausia formuojasi ekstraląsteliniai ledo kristalai, dėl ko mažėja laisvo vandens už ląstelės. Tai didina ekstraląstelinio skysčio osmoliariškumą, todėl vanduo „traukiamas“ iš ląstelės ir vyksta ląstelės dehidratacija. Toliau krentant temperatūrai, susidaro intraceliuliniai ledo kristalai, kurie mechanškai ardo membranas, organeles ir sutrikdo ląstelės funkcionavimą. (50) Šie procesai ypač reikšmingi, kai šaldymas yra pakankamai greitas; priešingai, lėtesnis periferinis šalimas gali sumažinti intraceliulinių kristalų susidarymo tikimybę dėl išankstinės dehidratacijos ir pakitusio intraceliulinio užšalimo taško, todėl periferija yra „kritinė zona“, kuriai reiktų skirti daug dėmesio planuojant šaldymo laiką ir ciklų skaičių. (52)

Literatūroje pabrėžiama, kad skirtingi audiniai ir navikų tipai turi nevienodus šaltinio pažeidimo slenksčius, tačiau dauguma audinių patiria vėlesnę ląstelių žūtį, kai greitai atšaldomi žemiau maždaug $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. (52)

Atitirpinimo fazę aprašoma kaip antra kritinės pažaidos banga. Lėtėjant atitirpinimui, ledo kristalai gali augti ir persitvarkyti, didindami mechaninį žalojimą, o pakitęs osmoliariškumas intra- ir ekstraląsteliai gali lemti papildomą membranų disfunkciją; todėl pasyvus lėtesnis atitirpinimas ir kartotiniai užšaldymo-atitirpinimo ciklai siejami su didesniu nekrozės mastu. (52) Be tiesioginės citotoksinės šalčio žalos, krioabliacijoje itin svarbus dar vienas netiesioginis mechanizmas – kraujagyslių endotelio ir mikrocirkuliacijos sutrikdymas. Šaltis sukelia vaskulinę stazę ir trombozę, todėl abliuotas audinys patiria išemiją; ši išemija ne tik prisideda prie ląstelių žūties, bet ir apsunkina audinio gijimą periferijoje (50,52) Praktiniu požiūriu tai svarbu ir termodinamiškai: mikrocirkuliacijos sutrikimas mažina šilumos perdavimą iš aplinkinių audinių į ledo zoną, todėl kartotiniai ciklai gali dar labiau „gilinti“ užšalimą ir lėtinti atitirpinimą, didindami abliacijos efektyvumą (12) Krioabliacijos poveikis tęsiasi ir po procedūros: aprašomas vėlyvas ląstelių pažeidimas apoptozės būdu, o trombuotų kraujagyslių nulemta išemija palaiko nekrozės procesą. Vėliau pažeistų ląstelių ir audinių „persitvarkyme“ dalyvauja uždegiminės ląstelės (pvz., neutrofilai ir makrofagai), kurios šalina nekrozinį detritą ir skatina vietinį uždegiminį atsaką. (52)

Vienas praktinių pranašumų, minimas krioabliaciją lyginant su šiluminiais abliacijos metodais, yra realaus laiko abliacijos zonos vizualizacija. Krioabliacijos metu vandeniui audinyje pereinant į kietą fazę susiformuoja ledo kamuolys, kuris yra matomas ultragarsu, KT ir MRT. (52) Svarbu ir tai, kad ledo kamuolio kraštas atitinka $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrinę zoną (fazinio virsmo ribą), todėl jis suteikia orientyrą vaizduose, kiek audinio yra užšalę, nors letali temperatūrinė zona (t.y., žemesnė temperatūra, reikalinga užtikrintai ląstelių žūčiai) paprastai yra giliau ir reikalauja tolimesnio atsargaus planavimo. (51,52) Palyginimui, šiluminės abliacijos metu audinių destrukcija vyksta per

baltymų denatūraciją, o pačios nekrozės ribos procedūros metu dažnai nėra taip tiesiogiai ir aiškiai matomos; be to, šiluminės abliacijos metodai turi techninių apribojimų, kai audinys prie elektrodo greitai išsauseja ir apanglėja, ribodamas tolimesnį šiluminės energijos ir pažaidos perdavimą. (17)

Tuo tarpu krioabliacija kaip fizinis procesas sukuria vaizdinį „žymeklį“, leidžiantį operuojančiajam realiu laiku matyti ir kontroliuoti, ar abliacijos zona apima visą taikinį su reikiama saugos zona. Dėl to kai kurie autoriai pabrėžia, kad krioabliacija, ypač KT kontrolėje, galima puikiai vizualizuoti ir dėl to gali būti laikoma saugesne. (50)

5. Krioabliacijos technika ir vaizdinė kontrolė

5.1. Vaizdinis valdymas

Atliekant krioabliacijos procedūrą, naviko ir kriozondų padėtis dažniausiai yra vertinama ultragarsu. (24,26,42,43) Ultragarso privalumai – vizualizacija realiu laiku, lengvas prieinamumas, nėra jonizuojančios spinduliuotės, santykinai žema kaina ir galimybė procedūrą atlikti ambulatorinėje aplinkoje. (26) Ultragarsu galima stebėti ledo rutulio formavimąsi – tai leidžia užtikrinti, kad abliacijos zona apimtų visą naviką su pakankama saugos zona (rekomenduojama saugos zona yra 1 cm nuo naviko krašto iki ledo rutulio krašto). Deja, ultragarsu gan ribotai vizualizuojami navikai, kurie nėra echogeniški, bei gali būti sunkumų tiksliai įvertinti ledo rutulio ribas, kai navikas yra giliau krūtyje. (26,54) Be to, kai kurie autoriai mini, kad vien ultragarso kontrolės neužtenka, nes besiformuojantis ledo rutulys meta akustinį šešėlį ir tai apsunkina ledo rutulio ir aplinkinių struktūrų įvertinimą, dėl to idealiausiu atveju reikėtų derinti UG su KT. (55)

UG ir KT derinimas galėtų būti naudingas abliuojant didesnius nei 1,5 cm darinius – ultragarso kontrolė leistų tiksliai įvesti kriozondus, o KT skenavimas procedūros metu leistų įvertinti bendrą ledo rutulio dydį su 1 cm saugos zona. (56)

Kompiuterinė tomografija krioabliacijos metu leidžia geriau vizualizuoti naviką sudėtingose anatomicinėse vietose bei įvertinti ledo rutulio ploto didėjimą, ypač esant didesniems navikams, ar navikams esant arti krūtinės sienos. (29,49) KT itin naudinga, kai ultragarso vizualizacija yra ribota dėl naviko lokalizacijos ar krūties audinio tankio; taip pat gali būti naudinga naudojant kelių kriozondų sistemas. KT minusai – jonizuojanti spinduliuotė ir prailgėjanti visos procedūros trukmė dėl periodinių skenavimų. (49)

Magnetinio rezonanso tomografija procedūros metu praktikoje taikoma gan retai, nors ir puikiai vizualizuoja minkštuosius audinius ir gali padėti tiksliai nustatyti naviko ribas, ypač navikams su DCIS komponentu. (26,57) Tačiau MRT kontroliuojama krioabliacija turi mažiausią klinikinę praktiką, procedūra trunka ilgiau ir reikalauja specialios su MRT suderinamos įrangos. (54)

5.2. Zondų skaičiaus įtaka pakankamoms užšalimo riboms. Skirtingos kriosistemos

Vieno zondo technika yra dažniausiai naudojama šiuolaikiniuose klinikiniuose tyrimuose, ypač mažiems navikams ($\leq 1,5$ cm). (24,29,34) FROST tyrimas naudojo vieną kriozondą ultragarso kontrolėje šaldant navikus, kurių mediana buvo 9 mm. (34) ICE3 tyrimas taip pat naudojo vieną zondą navikams, kurių vidutinis dydis buvo 7,4 mm matuojant skersmenį. (33) Vieno zondo technika yra paprastesnė ir mažiau invazyvi. (24) Kelių zondų technika yra rekomenduojama didesniems navikams ($>1,5 - 2$ cm) ar navikams su sudėtinga forma, siekiant pasiekti didesnę abliacijos zoną ir užtikrinti citotoksiškos temperatūros ribas. (29)

Zondų išdėstymas yra svarbus veiksnys, siekiant užtikrinti, kad visa naviko zona būtų apimta ledo rutuliu su adekvačia saugos zona. Optimali krioabliacija pasiekama tada, kai kriozondo galas įstatomas distaliau už naviko ribos, nes ledo rutulys formuojasi retrogradine kryptimi – nuo zondo galo link įvedimo per odą vietos. (12) O naudojant keletą zondų vienam navikui, jie paprastai yra išdėstomi taip, kad ledo rutuliai persidengtų ir apimtų visą naviką su 5-10 mm saugos zona. (12,56)

Krioabliacijos srityje naudojamos dvi pagrindinės kriosistemos: argono dujomis ir skystuoju azotu grindžiamos sistemos, tačiau krūties vėžio kontekste dažniau aprašomos skysto azoto sistemos. Taip dar gali būti dėl to, nes pagrindiniai krūties vėžio krioabliacijos – ACOSOG, ICE3 ir FROST – tyrimai buvo atlikti su skysto azoto sistemomis (*IceCure* ir *Visica2*). (22,33,34) Skystuoju azotu grindžiamos sistemos gali pasiekti žymiai žemesnes temperatūras – iki -196°C, kas teoriškai leidžia efektyviau užšaldyti audinius. (58)

5.3. Užšaldymo-atšildymo protokolai: ciklų skaičius, trukmės

Dviejų ciklų protokolai (užšaldymo-atitirpinimo-užšaldymo) yra dažniausiai naudojami krūties vėžio krioabliacijoje. Šis protokolai apima du užšaldymo ciklus su tarpine atšildymo faze, ir tai yra dažniausia praktika taikant krūties krioabliaciją. (22,33,34,44,49) Trijų ciklų protokolai (užšaldymo-atitirpinimo-užšaldymo-atitirpinimo-užšaldymo) buvo aprašomi siekiant agresyvesnio gydymo, ypač pacientams, kurios negali būti operuojamos arba atsisako chirurginio gydymo. (44,55) Autoriai akcentuoja, kad dėl krūties riebalinio audinio izoliacinių savybių trijų ciklų metodas yra vertas apsvaistymo – deja, literatūroje kol kas nėra išsamesnių tyrimų, lyginančių dvigubą ir trigubą ciklų naudą ir efektyvumą krioabliacijos metodu gydant krūties vėžį. (55)

Užšaldymo trukmė paprastai svyruoja nuo 5 iki 10 minučių kiekvienam ciklui. Naviko dydis, vadinasi, ir ledo rutulio dydis tiesiogiai koreliuoja su šaldymo trukme (59), ir literatūroje aprašyti krioabliacijos protokolai pagrįsti ledo rutulio augimo stebėjimu realiu laiku. (22,33,34)

Atšildymo fazė tarp užšaldymo ciklų yra svarbi, nes ji leidžia audiniams atšilti ir padidina ląstelių žūties efektyvumą. Literatūroje aprašomi aktyvus ir pasyvus atšildymo būdai. Aktyvus atšildymas naudoja helio dujas arba elektrinį atšildymą, o pasyvus – laukiama, kol audinys natūraliai atšils. Šildant audinius aktyviai, 0°C pasiekama daug greičiau, tačiau tai neturi įtakos audinio pažeidimo lygiui – nepriklausomai nuo atšildymo metodo, dvigubas ciklas sukelia pakankamą audinio nekrozę. (60) Tad naudojant aktyvų atšildymą, galima sutrumpinti bendrą procedūros laiką neprarandant efektyvumo. Bendra procedūros trukmė paprastai yra mažiau nei 45 minutes, o kai kuriuose tyrimuose procedūra buvo atlikta per 30-40 minučių. (44,61)

5.4. Saugos zona

Abliacijos riba – itin svarbus veiksnys, siekiant užtikrinti pilną naviko sunaikinimą ir sumažinti liekamosios ligos riziką - procedūrinė sėkmė buvo apibrėžta kaip 1 cm matoma ledo zona

už visų naviko ribų. Mažesnė, 5-10 mm saugos zona taip pat yra minima kaip minimali reikalinga riba, siekiant užtikrinti pilną naviko sunaikinimą. Abliacijos ribos užtikrinimas yra svarbus siekiant sėkmingos išeities krūties vėžio krioabliacijoje, ypač perspektyvoje galvojant apie didesnių nei 1,5 cm navikų krioabliaciją. (56,62) Svarbu pažymėti, kad ledo rutulio matoma riba ultragarsu ar CT gali neatitikti tikrosios citotoksinės zonos.

Kritinės citotoksinės izotermos, arba temperatūrinės zonos, (paprastai -20°C iki -40°C) turi pilnai apimti naviką; be to, šios temperatūros zonos paprastai yra mažesnės nei matoma ledo riba, todėl svarbu užtikrinti, kad matoma ledo zona būtų pakankamai didelė, kad citotoksinės temperatūrinės linijos apimtų visą naviką su pakankama saugos zona. (29)

5.5. Saugos technikos

Hidrodisekcija literatūroje aprašoma kaip pagrindinė ir universaliausia saugos technika krioabliacijos metu. Injekuojant fiziologinį tirpalą tarp naviko ir gretimų audinių sukurama apsauginė erdvė, kuri padeda apriboti ledo rutulio plitimą ir sumažina odos, poodžio bei gilesnių struktūrų šalčio pažeidimo riziką. (12,54,63) Dėl to ši technika naudinga tiek labiau paviršiuje esantiems navikams, kai svarbu apsaugoti odą, tiek navikams, esantiems arti pektoralinių raumenų ar šonkaulių, kai siekiama apsaugoti krūtinės sieną. (12,54) Pirmesniuose šaltiniuose odos apsaugai taip pat minimi šildymo maišeliai ar padeliai, dedami virš abliacijos zonos procedūros metu, siekiant palaikyti odos temperatūrą ir sumažinti nušalimo tikimybę. (64) Nors odos apsauga išlieka ypač svarbi gydant paviršutiniškai lokalizuotus navikus, odos „šalčio“ nudegimai literatūroje minimi tik labai pavieniais atvejais, todėl ši komplikacija laikoma reta. (54) Papildomai, kai navikas yra arti krūtinės sienos, KT kontrolė gali būti naudinga tiksliau įvertinant abliacijos zoną ir užtikrinant, kad ledo rutulys neapimtų gretimų struktūrų. (12)

Taip pat, siekiant pagerinti audinių atskyrimą ir terminę apsaugą krioabliacijos metu, yra kuriamos ir bandomos hidrogelio technologijos. Naujesnėje literatūroje aprašytas biosuderinamas hidrogelis, turintis krioabliacijai palankių biosuderinamumo ir fizinių savybių siekiant ilgalaikio audinių atskyrimo ir terminės apsaugos. Šis hidrogelis išlaikė savo izoliacines savybes per pakartotinius užšaldymo-atšildymo ciklus ir nepažeidė tiriamų audinių ląstelių. (63)

5.6. Nuskausminimas ir procedūros toleravimas

Dažniausiai naudojamas analgezijos metodas krūties vėžio krioabliacijai yra vietinė anestezija, ir pasak literatūros, procedūra gali būti sėkmingai atlikta tik su vietine anestezija, be bendrinės anestezijos ar gilios sedacijos. (12,55,61) Analgezija su sedacija buvo naudojama kai kuriuose tyrimuose, ypač kompiuterine tomografija valdomos krioabliacijos metu. Skausmas krioabliacijos metu yra paprastai nedidelis. Skirtingai nuo šiluma pagrįstų abliacijos metodų,

krioabliacija paprastai nesukelia skausmo padidėjimo procedūros metu ar po jos – pavyzdžiui, viename tyrime lengvas skausmas buvo nurodytas tik 17,6% (3 iš 17) pacienčių naudojant vizualinę analoginę skalę. (49) Paprastai krioabliacija yra toleruojama puikiai, ir daugelis pacienčių praneša apie gerą ar puikią klinikinę būklę po abliacijos. (45) Kitas tyrimas parodė, kad pacientės, kurios turėjo skausmingus navikus prieš krioabliaciją, jautė skausmo sumažėjimą po intervencijos ir ilgalaikiai per visą stebėjimo laiką. (65)

6. Poabliacinis vertinimas ir stebėseną

6.1. Pilna abliacija ir jos vertinimas

Pilna abliacija krūtų vėžio krioabliacijos kontekste apibrėžiama kaip visiškas invazinio krūtų vėžio ir *in situ* karcinomos nebuvimas histopatologinio tyrimo metu, tačiau klinikinėje praktikoje sėkminga krioabliacija vertinama ir pagal radiologinius vaizdus, kadangi nėra vieningo protokolo ar gairių, rekomenduojančių atlikti biopsiją. Literatūroje vyrauja kelios pusės: kai kurie tyrimai, kaip FROST, naudojo adatinę biopsiją kaip pagrindinį pilnos abliacijos patvirtinimo metodą (34). Nors biopsija yra patikimesnė nei vaizdiniai tyrimai (nes histologiškai patvirtinamas gyvybingų vėžinių ląstelių nebuvimas), kiti tyrimai, kaip ICE3, ją skirdavo tik esant įtartiniams radiniams vaizdiniuose tyrimuose. (33) Nepaisant to, kad šie tyrimai naudojo skirtingus poabliacinės stebėsenos metodus, IBTR buvo pakankamai maži, kas rodo, kad vaizdinė stebėseną be rutininės biopsijos gali būti pakankama. (33, 34). Kituose mažesniuose tyrimuose, kuriuose po krioabliacijos pacientės stebėtos naudojant MRT, CEM ar UG su biopsija esant įtartiniams radiniams, IBTR buvo 0%, tačiau su trumpesne stebėseną ir mažesnėmis imtimis. (24,62) Kiti tyrimai nustatė 100% abliacijos procentą navikams iki 1,5 cm, tačiau tik 84,6% didesniems, nei 1,5 cm; (43) ar didesnę (97,4%) abliacijos procentą pilno IDC atveju, nei kartu esant ir DCIS komponentui (81,8%). (44)

MRT laikomas patikimiausiu vaizdiniu metodu vertinant abliacijos sėkmę ir nustatant likusį ar recidyvavusį naviko audinį. (26,57) MRT neigiama prognozė nustatant likusį invazinį vėžį ar DCIS siekia apie 81%. (22) MRT leidžia pagal kontrasto kaupimo pabūdį tikėtinus poabliacinius pakitimus, tokius kaip edemą bei riebalinę nekrozę, atskirti nuo gyvybingo naviko audinio. (26) Tipiškai po krioabliacijos MRT vaizduose matomas periferinis žiedinis kontrasto kaupimas palei abliacijos zoną, kuris laikui bėgant palaipsniui silpnėja. Taip pat dažnai matomas nehomogeniškas signalas, atitinkantis nekrozės ir edemos vietą. Gerybinę riebalų nekrozę patvirtina ryškus T1 signalas T1 sekose be riebalų slopinimo, o ryškus T2 signalas labiau būdingas edemai. (69, 70) Įtartinas likęs ar pasikartojantis navikas pasireiškia mazginiu ar masės tipo sukaupto kontrasto vaizdu, kuris neatitinka tikėtinų poabliacinių pokyčių. (26,48)

Kontrastinė mamografija (CEM) tampa vis populiariesne alternatyva MRT dėl geresnio prieinamumo, trumpesnio tyrimo laiko, mažesnių sąnaudų ir panašaus jautrumo vėžiui aptikti. CEM gali efektyviai atskirti poabliacinius pokyčius nuo likusio naviko – tyrimo jautrumas ir specifiškumas didesnis nei paprastos mamografijos. Nors jautriausias ir specifiškiausias vaizdinis tyrimas išlieka MRT su kontrastu, literatūroje pabrėžiama, kad MRT, CEM, UG naudojami kaip vienas kitą papildantys tyrimai – kiekvienas jų suteikia skirtingos, tačiau kliniškai svarbios informacijos. (48,54) Po krioabliacijos mamografijoje ir CEM vaizduose dažniausiai matoma „fokalinė asimetrija“ su ribaliniu tankiu viduryje, kas atspindi riebalinę nekrozę; lokalizacija ir dydis atitinka ledų rutulio

zoną. Ankstyvuoju poprocedūrinio laikotarpiu ši sritis gali būti įvairaus tankio; vėliau paprastai stebimas riebalinio tankio židiny su didesnio tankio pakraščiu, vadinamasis *cryo-halo* arba krio-aureolė, kuri laikui bėgant mažėja. Išliekantis kontrasto kaupimas gali būti susijęs tiek su likusio naviko gyvybingais audiniais, bet ir su kitais gerybiniais poabliaciniais pokyčiais, todėl šie dariniai turi būti atsargiai vertinami klinikiniame ir kitų vaizdinių tyrimų kontekste. (48,67)

Ultragarsas naudojamas kaip papildomas metodas – ypač procedūros metu ir ankstyvoje poabliacinėje fazėje. (26,42,43) Nors poabliaciniai pakitimai dažniausiai gerai matomi mamografijos vaizduose, ultragarsinis ištyrimas ypač naudingas pacientėms su mamografiškai nematomais navikais ar esant tankiam krūtų audiniui; be to, ultragarsu galima įvertinti ne tik krūtis, bet ir pažastinius, virš- ir poraktikaulinius, kaklinius limfmazgius. (67) Po abliacijos ultragarsu matoma padidėjusio echogeniškumo zona – hiperechogeninis plotas, atitinkantis ledo rutulio dydį ir vietą. (26) Su laiku šis plotas gali sumažėti ir tapti heterogeniškas, dažnai stebima riebalinė nekrozė ar fibrozė – šie pokyčiai gali išlikti iki kelių mėnesių ar net metų, tačiau dažniausiai palaipsniui regresuoja. (61)

Vieningo standartizuoto stebėjimo protokolo po krūtų krioabliacijos nėra, tačiau daugelyje šaltinių pirmasis kontrolinis tyrimas atliekamas 1-3 mėn. po krioabliacijos, vėliau trumpalaikė stebėseną tęsiama kas 3-6 mėnesius, o ilgalaikė – kas 12 mėnesių pirmus 5 metus. Pagrindiniai stebėsenos metodai yra ultragarsas ir mamografija, o MRT ir CEM yra naudojami papildomai neaiškiais atvejais ar siekiant patvirtinti pilną abliaciją. (67) Pagal kitą šaltinį, vaizdiniai tyrimai atliekami kas 6 mėnesius pirmus 2 metus, vėliau kasmet, po dviejų metų pereinant prie įprastinės patikros mamografijos. (54) ICE3 tyrime pacientės buvo stebimos atliekant klinikinį krūtų ištyrimą ir krūtų vaizdinius tyrimus po 6 mėn., vėliau kasmet 5 metus; (33) FROST tyrime kontroliniai vizitai buvo numatyti po 2 savaitių, 1, 3 mėnesių, o vėliau kas 6 mėnesius 5 metus, taip pat po 6 mėnesių buvo atliekama kontrolinė biopsija. (34) Yra aprašytų ir intensyvesnių stebėsenos schemų (24).

6.2. Biopsijos indikacijos po abliacijos

Biopsija po krioabliacijos yra indikuojama įtartinų vaizdinių radinių atveju, kai vaizdiniuose tyrimuose matyti likusio ar pasikartojančio naviko audinio požymių. Įtartinai radiniai apima naujų masių atsiradimą abliacijos zonoje ar šalia jos, ar esančių masių didėjimą (26,48). Mazginis ar masės tipo kontrasto kaupimas, kuris neatitinka tikėtinų poabliacinių pokyčių, pirmoje poabliacinėje MRT yra reikšmingai susijęs su liekamąja liga ar recidyvu (66). Multiinstitucinis tyrimas 20% pacienčių atliko biopsiją dėl įtartinų vaizdinių radinių po krioabliacijos - iš jų 54,5% patvirtino IBTR, o 40,9% buvo gerybiniai pakitimai. (68) Tai pabrėžia biopsijos svarbą įtartinų radinių atveju, nes vaizdiniai tyrimai gali būti nespecifiški atskiriant poabliacinius pokyčius nuo likusio naviko. (26)

6.3. Stebėjimo trukmė

Ilgalaikis stebėjimas yra kritiškai svarbus vertinant krioabliacijos onkologinę sėkmę, nes trumpas stebėjimas riboja galimybę aptikti vėlyvus recidyvus ir įvertinti tikrąją procedūros efektyvumą. (26,27,67) Krūties vėžys gali pasikartoti netgi praėjus keleriems metams po gydymo, todėl trumpesnio nei 5 metų stebėjimo duomenys laikomi preliminariais. (33,34) ICE3 tyrimas pacientės stebėjo 5 metus, FROST tyrimas - 6,1 metus su gerais rezultatais. (12,33,34) Tyrimai su trumpesniu stebėjimo laikotarpiu (pvz., 12-28 mėnesiai) gali parodyti dirbtinai žemus pasikartojimo dažnius, nes daugelis pasikartojimų dar nėra pasireiškę. (42,43,62) Pavyzdžiui, multiinstitucinėje studijoje su 2 metų stebėjimu IBTR sudėtinis naujų atvejų dažnis buvo 5,3% po 1 metų, 12,2% po 2 metų ir 18,2% po 3 metų – tai rodo, kad pasikartojimų dažnis didėjo laikui bėgant. (68) Be to, trumpas stebėjimas riboja galimybę įvertinti išgyvenamumą ir nustatyti vėlyvas komplikacijas ar procedūros šalutinius poveikius. Todėl dabartiniai tyrimai rekomenduoja bent 5 metų, ar net ilgesnį stebėjimą, kad būtų galima patikimai įvertinti krioabliacijos onkologinę sėkmę ir palyginti ją su standartine chirurgine terapija. (12,26,27)

7. Krioabliacijos rezultatai

7.1. Onkologiniai rezultatai

Krūtų vėžio krioabliacijos onkologiniai rezultatai dažniausiai nusakomi pagal kelis pagrindinius rodiklius – visiškos abliacijos rodiklį (literatūroje angl. *complete ablation rate*), ipsilateralinės krūties naviko pasikartojimo dažnį, arba IBTR, ir pagal išgyvenamumą. (22,33,34) Kai kurie tyrimai įtraukė ir gyvenimo kokybės, nepageidaujamų reiškinių bei tolimųjų metastazių vertinimą. (33,43,49)

Nors literatūroje dažnai minima sąvoka „visiškos abliacijos dažnis“, verta paminėti, kad šis rodiklis naudingesnis vertinant abliacijos technikos sėkmingumą, naviko dydžio ir DCIS komponento įtakai įvertinti, t.y. tai yra procedūrinės sėkmės žymuo, kuris nėra ilgalaikis kaip IBTR – yra labiau momentinis (iki 6-12 mėn. po procedūros). IBTR atspindi ilgalaikę onkologinę baigtį, be to, leidžia palyginti krioabliaciją su kitais gydymo metodais, kaip pvz., krūtį tausojančia chirurgija ar lumpektomija. Taip pat, pilna abliacija yra būtina, bet nepakankama sąlyga ilgalaikiai vietinei kontrolei, nes net pasiekus 100% vietinę abliaciją, IBTR gali atsirasti dėl mikroskopinės liekamosios ligos ar naujo pirminio naviko.

Pavyzdžiui, ACOSOG Z1072 tyrimas naudojo pilnos abliacijos rodiklį krioabliacijos sėkmei įvertinti, nes po krioabliacijos buvo atliekama chirurginė rezekcija, atliekamas histologinis ištyrimas ir buvo galima tiesiogiai įvertinti abliacijos efektyvumą. Jų aprašytas rezultatas – 75,9% pilnos krioabliacijos sėkmė, o į skaičiavimus neįtraukiant multifokalinių navikų – 92%. (22) Vėlesni pagrindiniai krūtų krioabliacijos tyrimai FROST ir ICE3, kuriuose po abliacijos chirurgija nebuvo atliekama, pagrinde naudojo IBTR galutiniam vertinimui, nes tai leidžia palyginti su standartine lumpektomija. (33,34) FROST tyrime pilnos abliacijos rodiklis naudotas įvertinti krioabliacijos sėkmę 6 mėn. po procedūros (adatinė biopsija patvirtino visišką abliaciją 98,8% pacienčių), ir tai buvo naudojama kaip ankstyvas sėkmės rodiklis, o IBTR po 6 metų stebėjimo buvo 3,64%. (34) ICE3 pilnos krioabliacijos rodiklio nevertino - IBTR po 5 metų buvo 4,3%. (33) Šie didžiųjų tyrimų skirtumai ir rezultatai pateikti 1 lentelėje.

1 lentelė. Pagrindinių krūties vėžio krioabliacijos tyrimų palyginimas

Tyrimas	Metai	n	Pacientės	Navikas	Vertinimo metodas	Rezultatas	Pastabos
Z1072	2016 m.	86	Įvairaus amžiaus	≤ 2 cm, invazinis vėžys	Histologinis ištyrimas po operacijos	Visiškos abliacijos dažnis 92%	DCIS mažina sėkmę
ICE3	2024 m. (5 m. stebėsena)	194	≥ 60 m.	≤ 1,5 cm, HR+, HER2–, IDC	Vaizdinė stebėsena, biopsija esant įtartiniais radiniams	IBTR 4,3%	Mažos rizikos pacientės
FROST	2026 m. (6 m. stebėsena)	83	≥ 50 m.	HR+, HER2–	Kontrolinė biopsija po 6 mėn.	IBTR 3,64%, Visiškos abliacijos dažnis 98,8%	Skirtingos kohortos

Mažesniuose tyimuose pilnos abliacijos rodiklis svyravo nuo 81,3% iki 100% ir aiškiai priklausė nuo naviko dydžio bei histologijos. Viename tyrime, kuriame po krioabliacijos visoms pacientėms buvo atlikta lumpektomija, pilnos abliacijos rodiklis vertintas pagal liekamojo invazinio vėžio nebuvimą chirurginiame preparate: grynos IDC atveju ji siekė 97 %, tačiau mišraus IDC/DCIS atveju sumažėjo iki 82 %. (44) Kitame vieno centro tyrime 12 mėn. po abliacijos vertintos biopsijos ir kontrastinė mamografija: ≤15 mm navikams pilnas abliacijos rodiklis siekė 100 %, o navikams >15 mm – 84,6 %. (43)

IBTR kaip pagrindinį onkologinės baigties rodiklį greta FROST ir ICE3 tyrimų vertino ir vienas retrospektyvinis tyrimas, apėmęs 112 pacienčių, kurios buvo netinkamos klinikiniams tyrimams. Šiame tyrime bendras IBTR dažnis stebėjimo laikotarpiu, apskaičiuotas taikant konkuruojančių rizikų modelį, siekė 5,3 % po 1 metų, 12,2 % po 2 metų ir 18,2 % po 3 metų, t. y. buvo reikšmingai didesnė nei griežtai atrinktose kohortose. Tuo pačiu techninis abliacijos sėkmės rodiklis siekė 98,2 %, todėl šis tyrimas ypač aiškiai parodo, kad net ir esant aukštam techniam procedūros sėkmingumui, ne tokia kruopšti pacienčių atranka gali lemti prastesnius ilgalaikius onkologinius rezultatus. Šiuo tyrimu taip pat galima atkreipti dėmesį, kad svarbu atskirti tikrąjį recidyvą (likusio naviko augimas) nuo naujo pirminės ligos židinio ipsilateralinėje krūtyje - iš 12 IBTR atvejų 7 buvo tikrasis recidyvas, o 5 – naujas pirminis naviko židiny. (68)

Kituose tyimuose buvo naudojami alternatyvūs onkologinių baigčių rodikliai, pavyzdžiui, recidyvų skaičius. Vieno centro prospektyviniame tyrime, kuriame po krioabliacijos chirurgija nebuvo atliekama, iš 20 pacienčių, stebėtų ne trumpiau kaip 2 metus, recidyvų nebuvo nustatyta (24); kitame retrospektyviniame vieno centro tyrime vertintas pilnos nekrozės rodiklis: jis siekė 81,3 %, tačiau luminaliniams navikams iki 25 mm – 100 %. (69) Retrospektyviniame vieno centro tyrime, apėmusiame platesnę ir heterogeniškesnę pacienčių populiaciją, per vidutiniškai 21 mėn. stebėjimą

krūties recidyvas (angl. *in-breast recurrence*) nustatytas 10% atvejų, blogai diferencijuoti navikai buvo reikšmingai susiję su didesne recidyvo rizika. (46)

Išgyvenamumo duomenys po krūtų vėžio krioabliacijos yra riboti dėl santykinai trumpo stebėjimo laikotarpio (iki 6 m.) ir nedidelių pacientų grupių daugelyje tyrimų. Be to, daugelis pacienčių, įtrauktų į krioabliacijos tyrimus, yra vyresnio amžiaus su gretutinėmis ligomis, todėl konkuruojančios mirties priežastys gali turėti įtakos bendram išgyvenamumui. (43,46,68)

7.2. Saugumas ir komplikacijos

Krūtų vėžio krioabliacija pasižymi puikiu saugumo profiliu su žemais komplikacijų dažniais. Didžiuosiuose klinikuose tyrimuose rimtų su įrenginiu susijusių nepageidaujamų reiškinių nebuvo. (33,34) Dažniausios aprašomos komplikacijos yra lengvos ir vidutinio sunkumo – tai kraujosruvos, skausmas dūrio vietoje, lokali edema, hematoma, padidėjęs jautrumas, daug rečiau – bėrimas, niežulys, eritema. (33) Hematoma yra viena dažniausių komplikacijų, tačiau paprastai jos būna nedidelės, išnyksta spontaniškai ir nedaro įtakos krioabliacijos rezultatams. (55,68)

Skausmas procedūros metu ir po jos yra lengvas, ir literatūroje neakcentuojamas. Viename tyrime naudota vizualinė analoginė skalė (VAS) skausmui įvertinti, ir tik 17,6% pacienčių nurodė lengvą skausmą. (42)

Infekcija yra labai reta komplikacija ir literatūroje beveik neaprašoma, apart vienetinius atvejus, kurie buvo išgydyti peroraliniais antibiotikais. (34) Tai atspindi tiek procedūros minimaliai invazinį pobūdį, tiek griežtą aseptikos laikymąsi.

Retesnės, bet svarbios komplikacijos apima odos pažeidimą, spenelio ar odos nekrozę, nervų pažeidimą ir krūtinės sienos pažeidimą. Šios komplikacijos yra labai retos šiuolaikinėje praktikoje dėl geresnės technikos ir pacientų atrankos. Spenelio nekrozė gali įvykti, kai navikai yra labai arti spenelio-areolės komplekso, todėl tokie navikai paprastai yra laikomi santykinėmis kontraindikacijomis. (12,54) Nervų pažeidimas gali pasireikšti laikinu nejautrumu ar parestezijomis, bet ilgalaikis nervų pažeidimas yra retas. (27) Krūtinės sienos pažeidimas, įskaitant pektoralinių raumenų ar šonkaulių pažeidimą, yra teoriškai įmanomas, bet literatūroje beveik nepranešamas dėl atsargaus ledo rutulio pozicionavimo ir stebėjimo procedūros metu. (12)

7.3. Kosmetiniai rezultatai

Krūtų vėžio krioabliacija pasižymi puikiais kosmetiniais rezultatais, kurie dažnai pranoksta chirurginį gydymą. (24,27,70) Pavyzdžiui, lyginamajame tyrime tarp krioabliacijos ir rezekcijos, krioabliacijos grupė turėjo reikšmingai aukštesnius kosmetinius rezultatus pagal BREAST-Q klausimyną. (24) Kitame atsitiktinių imčių tyrime, lyginančiame termines abliacijas su chirurgija, 94% atvejų buvo įvertinti kaip geri arba puikūs po terminės abliacijos, palyginti su 80% po chirurgijos; o 91% teiktų pirmenybę terminei abliacijai prieš chirurgiją po to, kai patyrė abi gydymo

galimybes. (70) Taip pat, krioabliacija palieka tik mažą (paprastai 2-3 mm) pjūvio – zondo įvedimo vietą, kuri paprastai išnyksta laikui bėgant ir tampa beveik nematoma, tad ir randėjimas po procedūros yra minimalus. Chirurginė rezekcija palieka ilgesnį randą, kuris gali būti kosmetiškai nepriimtinas kai kurioms pacientėms ar kelti diskomfortą. (12,27,54) Krioabliacijos procedūra paprastai išsaugo krūties formą ir dydį, ypač jei navikas mažas. Abliacijos zona laipsniškai pakeičiama fibrozinio audiniu, kuris gali sukelti nedidelę krūties deformaciją ar įtraukimą, bet šie pokyčiai paprastai yra subtilūs. (12,27,71)

7.4. Gyvenimo kokybės rezultatai

Gyvenimo kokybė po krioabliacijos yra puiki ir dažnai pranoksta chirurginį gydymą; pacientės atžymi krioabliacijos teigiamą įtaką pagerėjusiai gyvenimo kokybei. (43) ICE3 tyrime gyvenimo kokybės balas parodė statistiškai reikšmingą distreso pagerėjimą po 6 mėnesių, palyginti su pradiniu lygiu. (33) Prie pagerėjusios gyvenimo kokybės dar prisideda tai, kad pacientės po krioabliacijos gali greitai grįžti į kasdienį gyvenimą. Procedūra gali būti atlikta ambulatoriškai, o pacientės paprastai gali grįžti į normalią veiklą tą pačią dieną ar kitą dieną, lyginant su chirurgija, kuri paprastai ilgesnio atsigavimo laikotarpio su veiklos apribojimais kelioms savaitėms ar net mėnesiais. (12,24,27,49)

Lyginant su chirurgija, krioabliacijos grupė turėjo aukštesnius fizinius, seksualinius ir kosmetinius rezultatus pagal BREAST-Q klausimyną. Psichosocialinė gerovė buvo panaši abiejose grupėse. (24) Be to, krioabliacija yra žymiai pigesnė nei chirurgija, o ekonominio efektyvumo analizė parodė, kad krioabliacija pasiekia panašius sveikatos rezultatus su mažesnėmis sąnaudomis. (72)

Taigi, minimaliai invazinis krioabliacijos pobūdis turi potencialą žymiai pagerinti pacienčių gyvenimo kokybę daugeliu aspektų: tai procedūros paprastumas, bendrosios anestezijos vengimas, minimalus skausmas, žemas morbidumas, trumpas atsigavimo laikas, ekonominis efektyvumas ir pagerintas estetiškas rezultatas. (27)

8. Krioabliacijos ir kitų perkutaninės abliacijos metodų palyginimas

Be krioabliacijos, krūtų vėžys gali būti gydomas dar kitomis minimaliai invazinėmis vaizdais valdomomis abliacijos technologijomis: RFA, MWA, lazerine abliacija. Kiekviena technika turi savų privalumų ir trūkumų, tačiau krioabliacija išsiskiria kaip viena perspektyviausių metodikų dėl puikaus saugumo profilio, procedūros tolerancijos ir perspektyvoje – imunomoduliuojančių savybių.

8.1. Radiodažninė abliacija

Radiodažninė abliacija, arba RFA, pasiekia aukščiausią pilnos abliacijos rodiklį tarp visų terminių abliacijos metodų – 92% pagal metaanalizę su 1266 pacientais. (73) Sisteminiėje apžvalgoje RFA technikos efektyvumas siekė 82%. RFA veikia per elektrodą tiekiant aukšto dažnio (300 – 3000 kHz) elektrinę srovę, kuri sukelia molekulių judėjimą, dėl trinties pakyla temperatūra (iki 50-90°C) ir audinio baltymai denatūruoja. (74) Tačiau, palyginus su krioabliacija, RFA procedūra yra daug skausmingesnė, dėl to visada reikalauja bendrosios nejautos (27). Be to, nors RFA metu sukuriamai aiški koaguliacinės nekrozės zona, abliacijos ribų tikslus nustatymas gali būti sudėtingas dėl dujų susidarymo procedūros metu. Abliacijos zoną galima įvertinti ultragarsu ar MRT. Dažniausiai pasitaikančios komplikacijos – odos nudegimai, skausmas, hematomos. (75)

8.2. Mikrobangų abliacija

Mikrobangų abliacija, arba MWA, pasiekia šiek tiek žemesnį nei RFA pilnos abliacijos rodiklį. MWA veikimo principas panašus į RFA, tik šiuo metodu yra „išjudinamos“ būtent vandens molekulės, ir dėl to įvyksta koaguliacinė nekrozė. (73) MWA procedūros metu skausmas yra panašus į RFA, todėl dažnai reikalinga bendrinė anestezija ar sąmoningas sedavimas. MWA gali būti vadovaujama ultragarsu ar MRT. Panašiai kaip RFA, procedūros metu gali susidaryti dujų, kas apsunkina realaus laiko vizualizaciją. Be to, MWA sukuria didesnę abliacijos zoną per trumpesnę laiką, palyginti su RFA, kas gali būti privalumas didesniems navikams. (75) Tačiau abliacijos ribų tikslus kontroliavimas gali būti sudėtingesnis dėl greitesnio šilumos plitimo, ir dėl to, palyginus, MWA turi didžiausią trumpalaikių komplikacijų dažnį – odos nudegimus, skausmas, hematomos. (76) Naujausi tyrimai rodo, kad MWA sukelia stipresnius citolitinius T ląstelių atsakus nei RFA, kas gali būti svarbu ilgalaikiai onkologinei kontrolei. MWA aktyvuoja dendritines ląsteles ir padidina atminties CD4⁺ T ląstelių kiekį, kas rodo potencialiai geresnius imunomoduliuojančius efektus. (77)

8.3. Lazerinė abliacija

Lazerinė abliacija pasiekia 98% techninį sėkmingumą, kas yra aukščiausias tarp visų metodų. Tačiau technikos efektyvumas yra žymiai žemesnis, kas rodo, kad nors procedūra techniškai sėkminga, pilna naviko abliacija pasiekama rečiau. (78) Sisteminiėje apžvalgoje lazerio abliacijos pilnos abliacijos rodiklis buvo 74,4%. (79) Lazerio abliacija gali būti atlikta su vietine anestezija ar

lengvu sedavimu, kas yra privalumas, palyginti su RFA ir MWA. Paprastai lazerinė abliacija atliekama su MRT pagalba, kas leidžia tiksliai stebėti abliacijos zoną realiu laiku ir valdyti temperatūrą. (57,75) Ir nors lazerinė abliacija sukuria tikslią abliacijos zoną, šių ribų kontrolė gali būti sudėtingesnė dėl greito šilumos plitimo į gretimus audinius. (75) Dažniausia komplikacija – odos nudegimas. (79) Kitos komplikacijos apima hematomą, kraujavimą, mazgelių susidarymą; taip pat eritemą, seromą ar riebalinę nekrozę; be to, recidyvų dažnis, lyginant su kitais abliacijos metodais, yra didžiausias. (76)

8.4. Krioabliacijos pranašumas

Krioabliacija išsiskiria kaip viena perspektyviausių abliacijos metodikų krūtų vėžio gydyme dėl kelių esminių privalumų, kurie daro ją ypač tinkamą klinicinei praktikai ir tolimesniems tyrimams. Sisteminiėje apžvalgoje technikos efektyvumas buvo 75% (51-90%), o techninis sėkmingumas – 95% (90-98%). (78) Nors RFA turi šiek tiek aukštesnį pilnos abliacijos rodiklį, krioabliacija pasiekia panašius rezultatus su geresniu saugumo profiliu.

Krioabliacija gali būti atlikta tik su vietine anestezija ambulatorinėje aplinkoje. (12,34,54) Tai yra esminis skirtumas, palyginti su RFA ir MWA, kurioms dažnai reikalinga bendrinė anestezija. Taip pat krioabliacija turi ilgiausią ir stipriausią įrodymų bazę krūtų vėžio gydyme, palyginti su kitomis abliacijos metodikomis ir yra vienintelė metodika, kuri gavo FDA patvirtinimą fibroadenomų gydymui ir yra įtraukta į *American Society of Breast Surgeons* gydymo algoritmą. (57) (33,34,43)

Krioabliacija turi didžiausią potencialą plėtrai ir tobulinimui. CT vadovaujama kelių zondu krioabliacija gali išplėsti indikacijas didesniems navikams (>1,5 cm), o kombinacija su intratumorine imunoterapija gali pagerinti sisteminę kontrolę ir sumažinti adjuvantinio gydymo poreikį. (29) Tai yra ypač svarbu siekiant tolesnės gydymo deeskalacijos ir pacienčių gyvenimo kokybės gerinimo.

Apibendrintai pagrindiniai krioabliacijos ir kitų perkutaninių abliacijos metodų skirtumai pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė. Pagrindiniai krioabliacijos ir kitų perkutaninės abliacijos metodų skirtumai

Metodas	Principas	Skausmas	Efektyvumas	Kontrolė	Trūkumai
RFA	Kaitinimas elektros srove	Reikalinga bendra nejautra	Visiška abliacija 92%	UG ar MRT	Skausmas, nudegimai
MWA	Kaitinimas veikiant vandens molekulės	Reikalinga sedacija ar bendroji nejautra	Mažesnis nei RFA	UG ar MRT	Skausmas, nudegimai, dažnesnės komplikacijos
Lazerinė abliacija	Kaitinimas lazerio energija	Vietinė nejautra arba lengva sedacija	Techninė sėkmė 98,4%, bet visiška abliacija 74,4%	MRT	Nudegimai, hematomos, didesnis recidyvų dažnis
Krioabliacija	Šaldymas, formuojant ledą rutulį	Vietinė nejautra, gerai toleruojama	Techninė sėkmė 95%, efektyvumas 75%	UG, KT ar MRT	Priklauso nuo naviko dydžio ir lokalizacijos

9. Ateities perspektyvos

9.1. Imunoterapijos derinimas su krioabliacija

Krioabliacija nuo kitų lokalių krūties vėžio gydymo metodų skiriasi tuo, kad gali ne tik sukelti lokalių citotoksinį poveikį, bet ir aktyvinti sisteminį imuninį atsaką. Literatūroje aprašomas abskopalinis efektas, kai lokali intervencija siejama su imunologiniais pokyčiais tolimuose naviko židiniuose – krioabliacijos metu, skirtingai nuo chirurginio naviko pašalinimo, abliuotas naviko audinys lieka *in situ*, išlieka naviko antigenai ir su pažeidžia susiję „pavojaus signalai“ (angl. *danger signals*), kurie potencialiai prisideda prie antigenų pateikimo ir kurie gali būti atpažįstami imuninės sistemos. Šis imunologinis reiškinys krūties vėžio srityje kol kas gan naujas, daugiausia pagrįstas tik preklininiais modeliais ir ankstyvais duomenimis. (28,72,80,81)

Preklininiai tyrimai su dvipusiu trigubai neigiamo pelių krūtų vėžio modeliais rodo, kad pirminio naviko krioabliacija gali būti susijusi su sisteminiais imunologiniais pokyčiais ir mažesniu tolimų navikų augimu, palyginti su chirurginiu pašalinimu; taip pat padidintą NK ląstelių kiekį, bei imuninių genų, indukuojančių NK ląstelių ir leukocitų aktyvaciją. (82)

Naviką infiltruojančių limfocitų analizės tyrime taip pat nustatyta didesnė naviką infiltruojančių limfocitų, ypač CD8+T ląstelių, infiltracija tolimuose navikuose po krioabliacijos. Po krioabliacinėje grupėje nebuvo recidyvų ar metastazių, o chirurginės rezekcijos grupėje 40% pelių turėjo lokalių recidyvą ir plaučių metastazes, kas laikoma galimu abskopalinio imuninio atsako žymeniu. (83) Tačiau svarbu pažymėti, kad krioabliacijos imunomoduliuojantis poveikis gali priklausyti nuo naviko imunogeniškumo. Kai kuriuose silpnai imunogeniškų melanomos navikų modeliuose vien krioabliacijos nepakako reikšmingam sisteminiam atsakui sukelti. Todėl galima manyti, kad krioabliacijos imuniniai efektai yra stipresni imunogeniškesniuose navikuose, įskaitant krūties vėžį, ir gali būti sustiprinami kombinuojant su imunoterapija. (80)

Nors po krioabliacijos išsiskiria naviko specifiniai antigenai ir aktyvuojama imuninė sistema, navikinės ląstelės gali slopinti imuninį atsaką perprogramuodamos imuninius „kontrolės taškus“, dėl ko antigenų gali nepakakti sukelti imuniniam atsakui, galinčiam sunaikinti naviką. (84) Imuninių kontrolės taškų inhibitoriai laikomi viena perspektyviausių kryptų derinant su krioabliacija, nes galėtų sustiprinti po abliacijos atsirandantį antigenų sukeltą T ląstelių atsaką ir sumažinti naviko mikroaplinkos imunosupresiją. (82,84) Krūtų vėžio kontekste daugiausiai dėmesio sulaukė deriniai su ipilimumabu (anti-CTLA-4) ir nivolumabu (anti-PD-1), tačiau klinikiniai duomenys apsiriboja mažais ankstyvos fazės ir vykstančiais protokolinais tyrimais. Pagal juos, nivolumabas (anti-PD-1) sustiprina krioabliacijos sukeltą priešnavikinį imuninį atsaką, ypač tais atvejais, kai po abliacijos naviko mikroaplinkoje didėja imunosupresinių signalų raiška. Pelių krūtų vėžio modelyje padidėjusi PD-1/PD-L1 ekspresija tolimose naviko audiniuose vėlyvoje fazėje po krioabliacijos buvo glaudžiai

susijusi su imunosupresine būseną naviko imuninėje mikroaplinkoje - krioabliacijos ir nivolumabo derinys galėjo pagerinti šią būseną sumažinti ir sustiprinti krioabliacijos sukeltą imuninę reakciją, taip sukeldamas sinergistinį priešnavikinį poveikį. (85)

Pilotiniame tyrime, kuris vertino krioabliacijos ir ipilimumabo derinį pacientėms su ankstyvos stadijos krūtų vėžiu ir gydytoms mastektomija, nustatyta, kad ši kombinacija buvo saugi ir sukėlė imuninį efektą tiek sistemiškai, tiek navike. (86) Kliniškai nustatyta, kad perioperacinė krioabliacija su ICI (ipilimumabu ± nivolumabas) ne tik saugi pacientėms su operabiliu ankstyvos stadijos krūtų vėžiu, bet ir sukelia ryškias intratumorines ir sisteminės imunines reakcijas. (87,88) Šiuo metu vykstantis II fazės tyrimas (NCT03546686) vertina perioperacinės ICI ir krioabliacijos poveikį moterims, sergančioms liekamuoju trigubai neigiamu krūties vėžiu (TNBC) po neoadjuvantinės chemoterapijos – grupei, turinčiai didelę ankstyvos recidyvo riziką. (87)

Iki šiol publikuoti duomenys rodo krioabliacijos ir ICI derinio biologinį aktyvumą ir įgyvendinamumą. Atsitiktinių imčių II fazės tyrimai, testuojantys abu šiuos požiūrius, tokie kaip P-RAD (NCT04443348) ir ipilimumabas/nivolumabas/krioabliacija TNBC (NCT03546686), šiuo metu vis dar vykdo pacienčių įtraukimą – jų rezultatai bus ypač svarbūs pateikiant ilgalaikius duomenis apie šių režimų saugumą ir efektyvumą. (82,88)

9.2. Krioabliacijos taikymas didesniems navikams

Šiuo metu krioabliacija yra rekomenduojama tik mažiems krūtų vėžio navikams ($\leq 1,5$ cm), tačiau yra augantis susidomėjimas išplėsti indikacijas didesniems navikams ir metastazinei ligai. Taikant tinkamą krioabliacijos techniką, pvz., CT vadovaujama kelių zondų krioabliacija, įmanoma pasiekti citotoksinę temperatūrą visame naviko plote, kurio dydis $> 1,5$ cm, tačiau tai reikalauja kruopštaus planavimo ir atsižvelgimo į kelias papildomas problemas: audinių heterogeniškumas gali lemti netolygų temperatūros pasiskirstymą (pvz., tankaus liaukinio ir riebalinio krūties audinio skirtumai) ir nevienodas abliacijos ribas, dėl ko gali didėti vietinio atkryčio rizika; ir net ir krioabliacijai esant sėkmingai, reikia papildomų priemonių, padedančių geriau kontroliuoti vietines, limfmazgines ir tolimas metastazines remisijas. (29,56) Taigi kruopščiai suplanuota procedūra, taikant tinkamą vaizdinę kontrolę, galėtų būti sėkminga.

9.3. Krioabliacijos taikymas metastazinei ligai bei paliatyviais tikslais

Metastazinės ligos gydymas krioabliacija yra kita svarbi ateities perspektyva. (23,28,65) Minimaliai invazinė lokoregioninė terapija, įskaitant krioabliaciją, įgauna vis svarbesnį vaidmenį multidiscipliniame pirminio ir metastazinio krūties vėžio gydyme. Naujausi duomenys rodo, kad pacientėms su oligometastaziniu krūtų vėžiu lokoregioninė terapija siekiant sunaikinti visus ligos židinius gali suteikti išgyvenamumo pranašumą. (23) Tyrimas su IV stadijos krūtų vėžio

pacientėmis parodė, kad pirminio naviko krioabliacija, kai dėl metastazių nesirenkamas chirurginis gydymas, gali būti saugi ir efektyvi. Šiame tyrime 17 pacienčių, turinčių stabilią metastazinę krūtų vėžį, visos procedūros buvo atliktos taikant vietinę nejautrą ir buvo techniškai sėkmingos. 15 pacienčių buvo pasiekta pilna pirminio krūties pažeidimo regresija be recidyvo stebėjimo laikotarpiu. (65) Metastazinei ligai progresuojant, kitas galimas žingsnis būtų paliatyvinis krioabliacijos taikymas: literatūroje aprašomi pavieniai tyrimai krioabliacijos taikymo pacientėms, kurios turėjo skausmingus metastazinius židinius. Pacientės jautė ženklų skausmo sumažėjimą tiek po procedūros, tiek stebėjimo laikotarpiu – tai leidžia manyti, kad krioabliacija gali būti naudojama ne tik lokaliai kontrolei, bet ir analgetiniais tikslais metastazinės ligos atveju. (65,89)

Taigi, ateities perspektyvos apima kelias svarbias kryptis: jos pritaikymo ribų plėtimą, derinimą su sisteminiu gydymu bei galimą vaidmenį gydant ne tik mažus, bet ir didesnius ar pažengusius navikus. Vis daugiau dėmesio skiriama galimybei šį metodą integruoti į kompleksinį krūties vėžio gydymą siekiant dar labiau sumažinti chirurginio gydymo apimtį. Taip pat daug vilčių dedama į krioabliacijos imunomoduliuojančio poveikio derinimą su imunoterapija – tai ateityje galėtų sustiprinti ne tik lokalią, bet ir sisteminę kontrolę. Nors tam reikalingi tolesni klinikiniai tyrimai, krioabliacija jau laikoma perspektyviu būdu einant gydymo apimčių mažinimo link. Jos potencialas siejamas su saugia ir efektyvia lokalių navikų kontrole kartu išlaikant gerą gyvenimo kokybę ir mažinant gydymo invazyvumą.

APTARIMAS

Šiame darbe aprašytas klinikinis atvejis rodo, kad perkutaninė krūties navikų krioabliacija gali būti praktiškai įgyvendinama ir kliniškai tinkama lokalaus gydymo alternatyva atrinktoms pacientėms, kurioms standartinis chirurginis gydymas dėl amžiaus, gretutinių ligų ar individualių gydymo tikslų gali netikti. Aptartos 86 metų pacientės atveju nustatyti abipusiai ankstyvos stadijos, nedideli, vaizdiškai lokalizuoti navikai be pažastinių limfmazgių pažeidimo, todėl, įvertinus bendrą jos būklę ir tarpdisciplininio aptarimo metu priėmus sprendimą rinktis mažesnių apimčių krūtų vėžio gydymą, buvo pasirinkta mažiau invazyvi taktika – abipusė perkutaninė krioabliacija kartu su hormonų terapija. Procedūra praėjo sklandžiai, be komplikacijų, o 24 mėnesių vaizdinės stebėsenos metu nenustatyta ligos recidyvo ar progresavimo požymių. Tokia eiga sutampa su literatūroje aprašomu palankiu krioabliacijos saugumo profiliu ir gerais trumpalaikiais bei vidutinės trukmės onkologiniais rezultatais.

Aprašytas atvejis tik iš dalies atitinka literatūroje aprašomus tinkamų kandidačių krioabliacijai kriterijus. Didžiausi tyrimai – ICE3 ir FROST – dažniausiai įtraukė vyresnio amžiaus pacientes, turinčias mažus, unifokalinius, HR+, HER2- invazinius navikus be sureagavusių limfmazgių. Dešinės krūties navikas šiame klinikiname atvejyje daugeliu aspektų atitiko klinikinių tyrimų patirtį: jis buvo mažo dydžio, hormoniškai jautrus, be limfmazgių pažeidimo, su žemu Ki-67 proliferacijos indeksu. Be to, pacientės amžius ir gretutiniai susirgimai atitiko tą klinikinį variantą, kuris literatūroje dažniausiai ir svarstomas kaip nechirurginė lokalaus gydymo alternatyva. (33,34) Tačiau kairėje krūtyje nustatyta žemo laipsnio intraduktalinė karcinoma (DCIS). Literatūroje pabrėžiama, kad DCIS krioabliacijos požiūriu nėra palanki histopatologinė diagnozė – tyrimuose būtent DCIS komponentas buvo viena svarbiausių nepilnos abliacijos priežasčių. (22,44,45) Todėl šis klinikinis atvejis puikiai atskleidžia, kad klinikinėje realybėje sprendimai priimami ne tik pagal studijų kriterijus, bet individualiai, holistiškai – įvertinant kiekvienos pacientės būklę, naviko biologiją, vaizdinius radinius ir numatomą chirurginio gydymo naudą bei našą; priedo, šis sėkmingas atvejis įrodo krioabliacijos potencialą ir praktinę naudą.

Svarbus aspektas yra ir pasirinkta procedūros technika. Didžiojoje dalyje aprašytų klinikinių tyrimų krioabliacija atliekama ultragarso kontrolėje, dažniausiai naudojant vieną zondą ir vietinę nejautrą, ypač kai navikai maži ir gerai vizualizuojami ultragarsu. (24,26,42,43) Šiuo atveju procedūra atlikta KT kontrolėje, taikant bendrąją intubacinę nejautrą kartu su vietine nejautra. Toks sprendimas greičiausiai buvo susijęs su noru užtikrinti kuo tikslesnį ledo rutulio įvertinimą ir pakankamą saugos zoną abiejų židinių atveju, ypač turint omenyje abipusį pažeidimą ir skirtingą histologinę navikų kilmę. Be techninių priežasčių, sprendžiant dėl bendrosios nejautros, tikėtina, kad galėjo būti atsižvelgta ir į pačios pacientės komfortą bei procedūros toleravimą. Vyresnio amžiaus

pacientei ilgesnės trukmės, abipusė intervencija, reikalaujanti nejudėti visos procedūros metu, galėjo būti sunkiau pakeliama išliekant sąmoningai, todėl bendroji nejautra šiuo atveju galėjo padėti užtikrinti ne tik komfortą, bet ir procedūrinį tikslumą. Taigi nors krioabliacija dažnai pristatoma kaip ambulatorinė procedūra su vietine nejautra, realioje praktikoje jos atlikimas gali būti individualizuojamas.

Tiek literatūroje, tiek aptariant šį atvejį itin aktuali yra poabliacinės stebėjimo programos tema. Krioabliacijos klinikinėje praktikoje viena svarbiausių problemų yra ta, kad nėra vieningo standarto ar gairių, kaip tiksliausiai patvirtinti pilną naviko sunaikinimą. Kai kuriuose tyrimuose, pavyzdžiui, FROST, po 6 mėnesių atliekama kontrolinė biopsija buvo naudojama kaip pagrindinis pilnos abliacijos patvirtinimo metodas, o kituose, įskaitant ICE3, biopsija atlikta tik esant įtartinėms vaizdinėms radiniams. Taip pat nėra vieningo sutarimo dėl optimalių vaizdinės stebėsenos intervalų. Skirtinguose tyrimuose pirmieji kontroliniai tyrimai atliekami nevienodu metu, o tolesnė stebėseną organizuojama kas 3, 6 ar 12 mėnesių, todėl iki šiol nėra aiškiai apibrėžta, kokia stebėsenos schema geriausiai leidžia laiku nustatyti liekamąją ligą ar recidyvą ir kartu išvengti perteklinių tyrimų, kaip biopsija. (33,34) Šiame klinikiname atvejyje poabliacinė sėkmė vertinta remiantis vaizdiniais tyrimais – kontrastine mamografija, MRT, ultragarsu ir mamografija ilgalaikės stebėsenos metu. Nesant histologinio patvirtinimo, pilna abliacija negali būti patvirtinta taip užtikrintai, kaip tais atvejais, kai po procedūros atliekama kontrolinė biopsija ar chirurginė rezekcija, ir būtini reguliari kontrolė vaizdais. Be to, darbe aprašytas 3 mėnesių poabliacinės CEM radinys ypač gerai iliustruoja, kodėl vaizdinė stebėseną po krioabliacijos gali būti sudėtinga. Dešinėje krūtyje patologinio kontrasto kaupimo nenustatyta, tačiau kairėje stebėtas saikus kontrasto kaupimas poabliacinėje zonoje, dėl kurio buvo rekomenduota atlikti kontrolinį MRT. Vėliau MRT parodė poabliaciniams pokyčiams būdingus nekrozinis židinius su nežymiu periferiniu kontrasto kaupimu be aiškių recidyvo požymių. Tokia eiga atitinka literatūroje aprašytus po krioabliacijos stebimus vaizdinius pokyčius, tačiau periferiškai kontrastą kaupiantis apvadas, heterogeniška nekrozė, riebalinė nekrozė ir laipsniška poabliacinio židinio transformacija gali imituoti liekamąją ligą, ypač ankstyvu laikotarpiu. (48,67) Tad po krioabliacijos vaizdinių radinių interpretacija turi būti atliekama atsargiai, vertinant jų dinamiką ir derinant kelis vaizdinius metodus. 24 mėnesių bėgyje šiame atvejyje nenustatyta nei lokalaus recidyvo, nei naujų įtartinų židinių, o mamografiškai krūtys įvertintos BI-RADS 2. Tai leidžia manyti, kad radiologinė kontrolė buvo pakankama šios pacientės stebėsenai. Vis dėlto, lyginant su pagrindiniais ICE3 ir FROST tyrimais, kuriuose pacientės stebėtos 5 ir 6 metus, 24 mėnesių laikotarpis išlieka per trumpas galutiniam onkologiniam metodo saugumui įvertinti; o literatūroje pabrėžiama, kad trumpesnės nei 5 metų stebėsenos rezultatai turėtų būti vertinami atsargiai, nes dalis vietinių recidyvų išryškėja vėliau. (26,27,33,34,69) Todėl šio klinikinio atvejo

rezultatai labiau patvirtina palankią vidutinės trukmės ligos kontrolę, o ne galutinai įrodo ilgalaikę gydymo sėkmę.

Literatūroje krioabliacija nuosekliai siejama su palankiu saugumo profiliu, mažu skausmingumu, greitu atsistatymu ir gerais kosmetiniais rezultatais. Nors šiame darbe nebuvo taikyta gyvenimo kokybės analizė, tai, kad procedūra praėjo be komplikacijų, pooperacinis laikotarpis buvo neskausmingas, o ilgalaikės stebėsenos metu neaprašyta reikšmingų funkcinių ar kosmetinių problemų, leidžia manyti, kad pacientė gydymą toleravo gerai. Atsižvelgiant į jos amžių ir gretutines ligas, toks minimaliai invazyvus gydymo būdas buvo tinkamesnis nei atviresnė chirurginė intervencija.

Nepaisant palankių rezultatų, krioabliacija iki šiol nėra integruota į vieningas ankstyvo krūties vėžio gydymo gaires. Viena svarbiausių priežasčių yra aukšto lygio įrodymų stoka: pagrindiniai ICE3 ir FROST tyrimai buvo vienos grupės, nerandomizuoti, todėl jų rezultatai negali būti vertinami taip pat, kaip atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų duomenys. Be to, publikuoti tyrimai yra heterogeniški – jie skiriasi pagal įtraukimo kriterijus, tiriamų pacienčių grupes ir vertinamas baigtis, todėl sunku tiksliai apibrėžti, kurioms pacientėms šis metodas yra tinkamiausias ir saugiausias. Dėl to dabartinė įrodymų bazė labiau patvirtina krioabliacijos perspektyvumą, nei leidžia galutinai įtvirtinti ją kaip lygiavertį chirurginio gydymo pakaitalą platesnėje klinikinėje praktikoje.

Vieningų gairių formavimasi apsunkina ir organizaciniai bei techniniai veiksniai. Krioabliacija dažniausiai atliekama intervencinių radiologų, todėl jos tolimesnė integracija reikalauja ne tik papildomų klinikinių įrodymų, bet ir aiškesnio atsakymo, kaip ši procedūra turėtų būti įtraukta į įprastą krūties vėžio gydymo procesą, tradiciškai grindžiamą chirurginiu gydymu. Tam tikras profesinis konservatyvumas šioje srityje yra suprantamas, nes chirurgija yra seniai standartizuotas metodas, o krioabliacijos praktika vis dar laikoma naujesne. Literatūroje aprašomi įvairūs techniniai variantai – vieno ar kelių zondų naudojimas, ultragarso ar KT kontrolė, vietinė nejautra, sedacija ar bendroji nejautra, nevienodi užšaldymo–atšildymo protokolai – šis atvejis taip pat iliustruoja tokį lankstumą. Iš to kyla platesnis diskusinis klausimas: ar pirmiausia turėtų būti standartizuota pati technika, ir tik po to kuriamos gairės, ar priešingai – gairės turėtų apibrėžti techninius parametrus. Šiuo metu labiau tikėtina antroji kryptis, nes skirtingi centrai turi nevienodą infrastruktūrą, patirtį ir vaizdinės kontrolės galimybes. Tačiau pernelyg platus techninis lankstumas taip pat mažina realias galimybes palyginti krioabliacijos rezultatus tarp tyrimų ir ligoninių, ir apsunkina bendrų rekomendacijų kūrimą. Tad technikų įvairovė yra barjeras, trukdantis krioabliacijai tapti pilnai standartizuotu gydymo metodu.

Galima teigti, kad vieningų gairių trūkumą lemia skirtingų veiksnių visuma – aukšto lygio įrodymų stoka, nevienodi poabliacinės kontrolės principai, pacienčių atranka, techninių metodikų skirtumai ir nuolat kintantis multidisciplininis gydymo modelis, dėl to krioabliacija šiuo metu

dažniausiai taikoma ne pagal universalų algoritmą, bet pagal centro ar ligoninės patirtį ir individualų daugiadisciplininės komandos sprendimą.

Apibendrinant galima teigti, kad šis klinikinis atvejis palaiko literatūroje vyraujančią nuomonę, jog perkutaninė krioabliacija gali būti saugi, gerai toleruojama ir perspektyvi lokalaus gydymo alternatyva. Kartu šis atvejis pabrėžia, kad metodo sėkmė priklauso nuo kelių tarpusavyje susijusių veiksnių – pradedant nuo kruopščios pacienčių atrankos, procedūros technikos, sisteminio gydymo integravimo ir ilgalaikės vaizdinės stebėsenos. Todėl nors krioabliacija dar negali pakeisti chirurginio gydymo kaip universalaus standarto, ji jau dabar gali būti vertinama kaip pagrįsta individualizuota gydymo galimybė tam tikrose klinikinėse situacijose.

IŠVADOS

1. Perkutaninė krūties navikų krioabliacija yra perspektyvi minimaliai invazyvi krūties vėžio gydymo alternatyva atitinkamai pacienčių grupei, sergančiai krūtų vėžiu.
2. Krioabliacijos sėkmė labiausiai priklauso nuo pacienčių atrankos, naviko biologinės specifikos, procedūros technikos ir nuoseklios poabliacinės stebėsenos.
3. Remiantis literatūra, krioabliacija pasižymi palankiu saugumo profiliu, gera tolerancija, mažais komplikacijų dažniais, gerais kosmetiniais rezultatais, tačiau įrodymų bazė vis dar išlieka ribota.
4. Krioabliacija daugeliu atvejų gali būti atliekama minimaliai invazyviai, dažnai ambulatoriškai, su mažesne procedūrine našta nei chirurginis gydymas, todėl tai yra ypač aktualus gydymo metodas vyresnio amžiaus ar gretutinių ligų turinčioms pacientėms.
5. Aprašytas klinikinis atvejis parodo, kad krioabliacija gali būti praktiškai ir individualiai pritaikoma pacientėms, ir gali užtikrinti palankią vidutinės trukmės ligos kontrolę.
6. Poabliacinė stebėseną išlieka viena svarbiausių neišspręstų krioabliacijos taikymo sričių. Nors MRT, mamografija ir mamografija su kontrastu bei ultragarsas leidžia vertinti gydymo sėkmę, iki šiol nėra vieningo standartizuoto protokolo, kuris apibrėžtų optimalų pilnos abliacijos patvirtinimą, biopsijos indikacijas ir stebėsenos intervalus.
7. Norint toliau įrodyti krioabliacijos vietą klinikinėje rutininėje praktikoje, būtini tolimesni didesnės apimties, ilgesnės stebėsenos ir metodologiškai tvirtesni tyrimai.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Perkutaninė krūties navikų krioabliacija turėtų būti svarstoma tik kruopščiai atrinktoms pacientėms, sprendimą priimant daugiadisciplininėje komandoje ir įvertinant naviko specifiką, o po krioabliacijos būtina nuosekli vaizdinė stebėseną.
2. Krioabliacijos taikymas klinikinėje praktikoje turėtų būti toliau sistemingai dokumentuojamas, kaupiant duomenis apie pacienčių atranką, procedūros techniką, vaizdinius radinius ir ilgalaikius rezultatus.
3. Ateityje būtų tikslinga aprašyti ir daugiau panašių klinikinių atvejų, nes per pastaruosius kelerius metus VUL Santaros klinikose buvo atlikti ir keli kiti panašūs krūtų krioabliacijos atvejai; jų analizė galėtų papildyti vietinę patirtį ir būti naudinga rengiant klinikinių atvejų seriją ar platesnę atvejų apžvalgą.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Winters S, Martin C, Murphy D, Shokar NK. Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. Progress in Molecular Biology and Translational Science [Prieiga per internetą]. Elsevier; 2017 [žiūrėta 2026 m. sausio 7 d.]. p. 1–32. Adresas: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877117317301126> doi:10.1016/bs.pmbts.2017.07.002
2. Cai Y, Dai F, Ye Y, Qian J. The global burden of breast cancer among women of reproductive age: a comprehensive analysis. Sci Rep. 2025 m. kovo 18 d.;15(1):9347. doi:10.1038/s41598-025-93883-9
3. Di Nardo P, Lisanti C, Garutti M, Buriolla S, Alberti M, Mazzeo R, ir kt. Chemotherapy in patients with early breast cancer: clinical overview and management of long-term side effects. Expert Opin Drug Saf. 2022 m. lapkričio 2 d.;21(11):1341–55. doi:10.1080/14740338.2022.2151584 PubMed PMID: 36469577.
4. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, ir kt. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024 m.;74(3):229–63. doi:10.3322/caac.21834 PubMed PMID: 38572751.
5. Xu Y, Gong M, Wang Y, Yang Y, Liu S, Zeng Q. Global trends and forecasts of breast cancer incidence and deaths. Sci Data. 2023 m. gegužės 27 d.;10(1):334. doi:10.1038/s41597-023-02253-5
6. Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. The Lancet. 2021 m. gegužės 8 d.;397(10286):1750–69. doi:10.1016/S0140-6736(20)32381-3
7. Mactier M, McIntosh SA, Sharma N. Minimally invasive treatment of early, good prognosis breast cancer—is this feasible? Br J Radiol. 2024 m. gegužės 1 d.;97(1157):886–93. doi:10.1093/bjr/tqae028
8. Cardoso R, Ola I, Jansen L, Hackl M, Ihle P, Francart J, ir kt. Breast cancer incidence, by stage at diagnosis, and mortality in 21 European countries in the era of mammography screening: an international population-based study. Lancet Reg Health - Eur. 2026 m. kovo 1 d.;62:101574. doi:10.1016/j.lanepe.2025.101574
9. Katsura C, Ogunmwonyi I, Kankam HK, Saha S. Breast cancer: presentation, investigation and management. Br J Hosp Med Lond Engl. 2022 m. vasario 2 d.;83(2):1–7. doi:10.12968/hmed.2021.0459 PubMed PMID: 35243878.
10. OECD, European Commission. EU Country Cancer Profile: Lithuania 2025 [Prieiga per internetą]. OECD Publishing; 2025 [žiūrėta 2026 m. vasario 8 d.]. (EU Country Cancer Profiles). Adresas: https://www.oecd.org/en/publications/eu-country-cancer-profile-lithuania-2025_b260e7d1-en.html doi:10.1787/b260e7d1-en

11. Hasanah U, Ahmad M, Prihantono P, Usman AN, Arsyad A, Agustin DI. The quality of life assessment of breast cancer patients. *Breast Dis.* 43(1):173–85. doi:10.3233/BD-249008 PubMed PMID: 38875026; PubMed Central PMCID: PMC11191531.
12. Huang ML, Tomkovich K, Lane DL, Katta R, Candelaria RP, Santiago L. Breast Cancer Cryoablation Fundamentals Past and Present: Technique Optimization and Imaging Pearls. *Acad Radiol.* 2023 m. spalio;30(10):2383–95. doi:10.1016/j.acra.2023.05.019 PubMed PMID: 37455177; PubMed Central PMCID: PMC11826490.
13. Rose L, Mallela T, Waters M, Novice M, Minta A, Akintilo L, ir kt. Cosmetic considerations after breast cancer treatment. *Arch Dermatol Res.* 2024 m. gegužės 24 d.;316(6):223. doi:10.1007/s00403-024-02898-1
14. Rajan KK, Fairhurst K, Birkbeck B, Novintan S, Wilson R, Savović J, ir kt. Overall survival after mastectomy *versus* breast-conserving surgery with adjuvant radiotherapy for early-stage breast cancer: meta-analysis. *BJS Open.* 2024 m. gegužės 8 d.;8(3):zrae040. doi:10.1093/bjsopen/zrae040
15. Al-Hilli Z, Wilkerson A. Breast Surgery. *Surg Clin North Am.* 2021 m. spalio;101(5):845–63. doi:10.1016/j.suc.2021.06.014
16. Mennati M, Moeinafshar A, Rezaei N. Enhancing breast cancer surgery outcomes: A comprehensive review of oncoplastic techniques, surgical planning, and aesthetic considerations. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2025 m. vasario;206:104578. doi:10.1016/j.critrevonc.2024.104578
17. Dai R, Uppot R, Arellano R, Kalva S. Image-guided Ablative Procedures. *Clin Oncol.* 2024 m. rugpjūčio;36(8):484–97. doi:10.1016/j.clon.2023.11.037
18. Campbell WA, Makary MS. Advances in Image-Guided Ablation Therapies for Solid Tumors. *Cancers.* 2024 m. sausio;16(14):2560. doi:10.3390/cancers16142560
19. Kenny LM, Orsi F, Adam A. Interventional radiology in breast cancer. *The Breast.* 2017 m. spalio;35:98–103. doi:10.1016/j.breast.2017.06.012
20. Orsi F. Interventional oncology in breast cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2023 m.;67(8):876–85. doi:10.1111/1754-9485.13600
21. Dai Y, Liang P, Yu J. Percutaneous Management of Breast Cancer: a Systematic Review. *Curr Oncol Rep.* 2022 m. lapkričio 1 d.;24(11):1443–59. doi:10.1007/s11912-022-01290-4
22. Simmons RM, Ballman KV, Cox C, Carp N, Sabol J, Hwang RF, ir kt. A Phase II Trial Exploring the Success of Cryoablation Therapy in the Treatment of Invasive Breast Carcinoma: Results from ACOSOG (Alliance) Z1072. *Ann Surg Oncol.* 2016 m. rugpjūčio 1 d.;23(8):2438–45. doi:10.1245/s10434-016-5275-3
23. Deipolyi AR, Ward RC. Role of Interventional Radiology in Managing Primary and Metastatic Breast Cancer. *Semin Interv Radiol.* 2024 m. balandžio;41(02):129–34. doi:10.1055/s-0044-1786730

24. Khan SY, Cole J, Habrawi Z, Melkus MW, Layeequr Rahman R. Cryoablation Allows the Ultimate De-escalation of Surgical Therapy for Select Breast Cancer Patients. *Ann Surg Oncol*. 2023 m. gruodžio 1 d.;30(13):8398–403. doi:10.1245/s10434-023-14332-3
25. Bodard S, Marcelin C, Kastler A, Dimopoulos PM, Petre EN, Frandon J, ir kt. Safety and efficacy of cryoablation of soft-tissue tumours: a systematic review. *Br J Radiol*. 2025 m. birželio 1 d.;98(1170):861–74. doi:10.1093/bjr/tqae075
26. Pigg N, Gordillo C, Wang Y, Ward RC. Breast cancer cryoablation with radiologic–pathologic correlation. *Br J Radiol*. 2022 m. gruodžio 1 d.;95(1140):20220480. doi:10.1259/bjr.20220480
27. Toi M, Kinoshita T, Benson JR, Jatoi I, Kataoka M, Han W, ir kt. Non-surgical ablation for breast cancer: an emerging therapeutic option. *Lancet Oncol*. 2024 m. kovo;25(3):e114–25. doi:10.1016/S1470-2045(23)00615-0
28. Olagunju A, Forsman T, Ward RC. An update on the use of cryoablation and immunotherapy for breast cancer. *Front Immunol*. 2022 m. spalio 27 d.;13. doi:10.3389/fimmu.2022.1026475
29. Fermanian J, Ward RC, Holmes DR, Fisher AC, Harvey J, Marples B, ir kt. Cryoablation and Intratumoral Immunotherapy for Breast Cancer: A Future Path to Cost-Effective De-Escalation for Larger Tumors, Lymph Nodes and Metastatic Disease. *Cancers*. 2025 m. sausio;17(12):1915. doi:10.3390/cancers17121915
30. Holmes D, Iyengar G. Breast Cancer Cryoablation in the Multidisciplinary Setting: Practical Guidelines for Patients and Physicians. *Life*. 2023 m. rugpjūčio 16 d.;13(8):1756. doi:10.3390/life13081756 PubMed PMID: 37629613; PubMed Central PMCID: PMC10456083.
31. Thai JN, Sevrakov AB, Ward RC, Monticciolo DL. Cryoablation Therapy for Early-Stage Breast Cancer: Evidence and Rationale. *J Breast Imaging*. 2023 m. lapkričio 1 d.;5(6):646–57. doi:10.1093/jbi/wbad064
32. Waks AG, Winer EP. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA*. 2019 m. sausio 22 d.;321(3):288. doi:10.1001/jama.2018.19323
33. Fine RE, Gilmore RC, Tomkovich KR, Dietz JR, Berry MP, Hernandez LE, ir kt. Cryoablation Without Excision for Early-Stage Breast Cancer: ICE3 Trial 5-Year Follow-Up on Ipsilateral Breast Tumor Recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2024 m. spalio;31(11):7273–83. doi:10.1245/s10434-024-16181-0 PubMed PMID: 39283572; PubMed Central PMCID: PMC11452421.
34. Holmes DR, Manoian S, Rahman RL, Ward RC, Carp NZ, Plaza M, ir kt. Cryoablation: A Minimally Invasive Alternative for Early-Stage Breast Cancer: 6-Year Outcomes of the FROST Clinical Trial. *Ann Surg Oncol*. 2026 m. sausio 15 d. doi:10.1245/s10434-025-18991-2
35. Punglia RS, Morrow M, Winer EP, Harris JR. Local Therapy and Survival in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2007 m. birželio 7 d.;356(23):2399–405. doi:10.1056/NEJMra065241

36. Lorentzen EH, Minami CA. Avoiding Locoregional Overtreatment in Older Adults With Early-Stage Breast Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2024 m. birželio 1 d.;24(4):319–27. doi:10.1016/j.clbc.2024.02.004
37. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, ir kt. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol*. 2016 m. vasario 20 d.;34(6):611–35. doi:10.1200/JCO.2015.64.3809
38. Hanssen D, Champion N, Ngo J, Palfi S, Whiting J, Sun W, ir kt. Frailty and Malnutrition in Surgical Outcomes of Elderly Breast Cancer Patients. *J Surg Oncol*. 2025 m.;131(3):349–55. doi:10.1002/jso.27940
39. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Older Adult Oncology. Version 1. 2026. Guidelines Detail. Adresas: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=4&id=1452>
40. Wagle NS, Nogueira L, Devasia TP, Mariotto AB, Yabroff KR, Islami F, ir kt. Cancer treatment and survivorship statistics, 2025. *CA Cancer J Clin*. 2025 m.;75(4):308–40. doi:10.3322/caac.70011
41. Ciambella CC, Takabe K. Cryotherapy in the Treatment of Early-Stage Breast Cancer. *World J Oncol*. 2024 m. rugsėjo 16 d.;15(5):737–43. doi:10.4021/wjon.v0i0.1909
42. Ye YY, Zhang Q, Zeng CH, Zhu HD, Shen HM, Liu WH, ir kt. Ultrasound-guided cryoablation for breast cancer ineligible for or refused surgery: a single-center experience. *Clin Radiol*. 2026 m. vasario 1 d.;93:107191. doi:10.1016/j.crad.2025.107191
43. Nori Cucchiari J, Di Naro F, Migliaro G, Baldi Giorgi SE, Pugliese F, Amadori T, ir kt. Cryoablation for Treatment of Early-Stage Breast Cancer: Efficacy and Quality of Life Assessment. *Clin Breast Cancer*. 2026 m. vasario;26(2):70–9. doi:10.1016/j.clbc.2025.12.004
44. Roca Navarro MJ, Oliver Goldaracena JM, Garrido Alonso D, Navarro Monforte Y, Díaz de Bustamante Durbán T, Córdoba Chicote MV, ir kt. Pre-surgical cryoablation in ≤ 2 cm ER + /HER2-tumors. Prognostic factors for the presence of residual invasive carcinoma. *Breast Cancer Res Treat*. 2024 m. rugpjūčio 1 d.;206(3):561–73. doi:10.1007/s10549-024-07325-7
45. Poplack SP, Levine GM, Henry L, Wells WA, Heinemann FS, Hanna CM, ir kt. A Pilot Study of Ultrasound-Guided Cryoablation of Invasive Ductal Carcinomas up to 15 mm With MRI Follow-Up and Subsequent Surgical Resection. *Am J Roentgenol*. 2015 m. gegužės;204(5):1100–8. doi:10.2214/AJR.13.12325
46. Jean J, Jochelson MS, Moo TA, Solomon SB, Bryce Y. Breast Cancer Recurrence after Cryoablation in Patients Who Are Poor Surgical Candidates or Who Refuse Surgery. *J Vasc Interv Radiol*. 2025 m. birželio 1 d.;36(6):971–8. doi:10.1016/j.jvir.2025.01.048 PubMed PMID: 39909175.

47. Kwong A, Co M, Fukuma E. Prospective Clinical Trial on Expanding Indications for Cryosurgery for Early Breast Cancers. *Clin Breast Cancer*. 2023 m. birželio;23(4):363–8. doi:10.1016/j.clbc.2023.01.007
48. Corines MJ, Sogani J, Hogan MP, Mango VL, Bryce Y. The Role of Contrast-Enhanced Mammography After Cryoablation of Breast Cancer. *Am J Roentgenol*. 2024 m. vasario;222(2):e2330250. doi:10.2214/AJR.23.30250
49. Vogl TJ, Bielfeldt J, Kübler U, Adwan H. CT-Guided Percutaneous Cryoablation of Breast Cancer: A Single-Center Experience. *Cancers*. 2024 m. sausio;16(13):2373. doi:10.3390/cancers16132373
50. Xu Z, Wang X, Ke H, Lyu G. Cryoablation is superior to radiofrequency ablation for the treatment of non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Cryobiology*. 2023 m. rugsėjo;112:104560. doi:10.1016/j.cryobiol.2023.104560
51. Baust JG, Snyder KK, Santucci KL, Robilotto AT, Van Buskirk RG, Baust JM. Cryoablation: physical and molecular basis with putative immunological consequences. *Int J Hyperthermia*. 2019 m. lapkričio 29 d.;36(sup1):10–6. doi:10.1080/02656736.2019.1647355 PubMed PMID: 31795837.
52. Erinjeri JP, Clark TWI. Cryoablation: Mechanism of Action and Devices. *J Vasc Interv Radiol*. 2010 m. rugpjūčio;21(8):S187–91. doi:10.1016/j.jvir.2009.12.403
53. Li J, Chen J, Zhou L, Zeng J, Yao F, Wu B, ir kt. Comparison of dual- and triple-freeze protocols for hepatic cryoablation in a Tibet pig model. *Cryobiology*. 2012 m. rugpjūčio 1 d.;65(1):68–71. doi:10.1016/j.cryobiol.2012.04.004
54. Pigg N, Ward RC. Cryoablation for the Treatment of Breast Cancer: A Review of the Current Landscape and Future Possibilities. *Acad Radiol*. 2023 m. gruodžio;30(12):3086–100. doi:10.1016/j.acra.2023.06.030
55. Cazzato RL, de Lara CT, Buy X, Ferron S, Hurtevent G, Fournier M, ir kt. Single-Centre Experience with Percutaneous Cryoablation of Breast Cancer in 23 Consecutive Non-surgical Patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015 m. spalio 1 d.;38(5):1237–43. doi:10.1007/s00270-015-1181-5
56. Vasiniotis Kamarinos N, Littrup PJ, Sofocleous CT, Solomon SB, Ward RC. Strategies to Optimize Success in Breast Cancer Cryoablation. *J Vasc Interv Radiol*. 2026 m. sausio;37(1):107872. doi:10.1016/j.jvir.2025.09.039
57. Roknsharifi S, Wattamwar K, Fishman MDC, Ward RC, Ford K, Faintuch S, ir kt. Image-guided Microinvasive Percutaneous Treatment of Breast Lesions: Where Do We Stand? *RadioGraphics*. 2021 m. liepos;41(4):945–66. doi:10.1148/rg.2021200156

58. Mokbel K, Kodresko A, Ghazal H, Mokbel R, Trembley J, Jouhara H. The Evolving Role of Cryosurgery in Breast Cancer Management: A Comprehensive Review. *Cancers*. 2023 m. sausio;15(17):4272. doi:10.3390/cancers15174272
59. Kammoun T, Prévot E, Serrand C, Perolat R, de Forges H, Houédé N, ir kt. Feasibility and Safety of Single-Probe Cryoablation with Liquid Nitrogen: An Initial Experience in 24 Various Tumor Lesions. *Cancers*. 2022 m. sausio;14(21):5432. doi:10.3390/cancers14215432
60. Woolley ML, Schulsinger DA, Durand DB, Zeltser IS, Waltzer WC. Effect of freezing parameters (freeze cycle and thaw process) on tissue destruction following renal cryoablation. *J Endourol*. 2002 Sep;16(7):519-22. doi: 10.1089/089277902760367494. PMID: 12396446.
61. Ward RC, Lourenco AP, Mainiero MB. Ultrasound-Guided Breast Cancer Cryoablation. *Am J Roentgenol*. 2019 m. rugsėjo;213(3):716–22. doi:10.2214/AJR.19.21329
62. Habrawi Z, Melkus MW, Khan S, Henderson J, Brandi L, Chu V, ir kt. Cryoablation: A promising non-operative therapy for low-risk breast cancer. *Am J Surg*. 2021 m. sausio;221(1):127–33. doi:10.1016/j.amjsurg.2020.07.028
63. Shin J, King B, Pal S, Rezaian B, Zoghi S, Mastria E, ir kt. Injectable, Dual-Cross-Linked, Dynamic Hydrogel for Tissue Separation and Thermal Shielding During Percutaneous Cryoablation. *J Vasc Interv Radiol*. 2026 m. kovo;108686. doi:10.1016/j.jvir.2026.108686
64. Littrup PJ, Jallad B, Chandiwalla-Mody P, D'Agostini M, Adam BA, Bouwman D. Cryotherapy for breast cancer: a feasibility study without excision. *J Vasc Interv Radiol JVIR*. 2009 m. spalio;20(10):1329–41. doi:10.1016/j.jvir.2009.06.029 PubMed PMID: 19800542; PubMed Central PMCID: PMC3865783.
65. Beji H, Pilleul F, Picard R, Tredan O, Bouhamama A, Peix M, ir kt. Percutaneous cryoablation of breast tumours in patients with stable metastatic breast cancer: safety, feasibility and efficacy. *Br J Radiol*. 2018 m. kovo 1 d.;91(1083):20170500. doi:10.1259/bjr.20170500
66. Machida Y, Shimauchi A, Igarashi T, Fukuma E. MRI Findings After Cryoablation of Primary Breast Cancer Without Surgical Resection. *Acad Radiol*. 2019 m. birželio;26(6):744–51. doi:10.1016/j.acra.2018.07.012
67. Huang ML, Lane DL, Chang Sen LQ, Candelaria RP, Santiago L. Postcryoablation Breast Imaging Algorithms, Findings, and Standardized Reporting. *J Breast Imaging*. 2026 Mar 3;8(1):96-108. doi: 10.1093/jbi/wbaf050. PMID: 41558639.
68. Oueidat K, Baird GL, Barclay-White B, Kozlowski K, Plaza MJ, Aoun H, Tomkovich K, Littrup PJ, Pigg N, Ward RC. Cryoablation of Primary Breast Cancer in Patients Ineligible for Clinical Trials: A Multiinstitutional Study. *AJR Am J Roentgenol*. 2024 Sep;223(3):e2431392. doi: 10.2214/AJR.24.31392. Epub 2024 Jul 10. PMID: 38984781.

69. Graña-López LL, Abelairas-López LL, Fernández-Sobrado II, Vereja-Varela SS, Villares-Armas ÁA. Acceptance and results of cryoablation for the treatment of early breast cancer in non-surgical patients. *Br J Radiol*. 2024 m. spalio 1 d.;97(1162):1713–23. doi:10.1093/bjr/tqae131
70. Wooldrik SophieM, van de Voort EllesMF, Struik GersonM, Schouten BartJM, Wilhelmus S, Birnie E, ir kt. Cosmetic outcome and patient satisfaction following percutaneous thermal ablation of early-stage breast cancer; results of an open label randomized phase 2 trial. *Eur J Surg Oncol*. 2025 m. spalio 1 d.;51(10):110305. doi:10.1016/j.ejso.2025.110305
71. Lanza E, Palussiere J, Buy X, Grasso RF, Beomonte Zobel B, Poretti D, ir kt. Percutaneous Image-Guided Cryoablation of Breast Cancer: A Systematic Review. *J Vasc Interv Radiol*. 2015 m. lapkričio;26(11):1652-1657.e1. doi:10.1016/j.jvir.2015.07.020
72. Wu Y, Cao F, Zhou D, Chen S, Qi H, Huang T, ir kt. Cryoablation reshapes the immune microenvironment in the distal tumor and enhances the anti-tumor immunity. *Front Immunol*. 2022 m. rugpjūčio 31 d.;13. doi:10.3389/fimmu.2022.930461
73. Voort EMF van de, Struik GM, Birnie E, Moelker A, Verhoef C, Klem TMAL. Thermal Ablation as an Alternative for Surgical Resection of Small (≤ 2 cm) Breast Cancers: A Meta-Analysis. *Clin Breast Cancer*. 2021 m. gruodžio 1 d.;21(6):e715–30. doi:10.1016/j.clbc.2021.03.004 PubMed PMID: 33840627.
74. Ihnát P, Ihnát Rudinská L, Zonča P. Radiofrequency energy in surgery: state of the art. *Surg Today*. 2014 m. birželio 1 d.;44(6):985–91. doi:10.1007/s00595-013-0630-5
75. Fleming MM, Holbrook AI, Newell MS. Update on Image-Guided Percutaneous Ablation of Breast Cancer. *Am J Roentgenol*. 2017 m. vasario;208(2):267–74. doi:10.2214/AJR.16.17129
76. Peek MCL, Ahmed M, Napoli A, Usiskin S, Baker R, Douek M. Minimally invasive ablative techniques in the treatment of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia*. 2017 m. vasario 17 d.;33(2):191–202. doi:10.1080/02656736.2016.1230232 PubMed PMID: 27575566.
77. Yu M, Wang B, Qu Y, Sun W, Liang M, Mao X, ir kt. Comparison of local effects and systemic T-cell responses in patients with breast cancer treated by radiofrequency ablation versus microwave ablation. *Cancer Cell Int*. 2025 m. liepos 11 d.;25(1):261. doi:10.1186/s12935-025-03896-7
78. Mauri G, Sconfienza LM, Pescatori LC, Fedeli MP, Ali M, Di Leo G, ir kt. Technical success, technique efficacy and complications of minimally-invasive imaging-guided percutaneous ablation procedures of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2017 m. rugpjūčio 1 d.;27(8):3199–210. doi:10.1007/s00330-016-4668-9
79. Matsumoto DRM, Facina G. Incorporating Percutaneous Laser Ablation for Early Breast Cancer Treatment: A Systematic Review. *Technol Cancer Res Treat*. 2025 m. birželio 1 d.;24:15330338241300743. doi:10.1177/15330338241300743

80. Yakkala C, Denys A, Kandalaft L, Duran R. Cryoablation and immunotherapy of cancer. *Curr Opin Biotechnol.* 2020 Oct;65:60-64. doi: 10.1016/j.copbio.2020.01.006. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32088576.
81. Wallon UM, Carp NZ, Sabol J, DuHadaway JB, Prendergast GC. Tumor cryoablation: Preclinical models and methods to explore immunological effects. *Methods Cell Biol.* 2025;199:21-36. doi: 10.1016/bs.mcb.2025.03.005. Epub 2025 Apr 4. PMID: 41106936.
82. Sardela de Miranda F, Castro M, Remmert N, Singh SP, Layeequr Rahman R, Melkus MW. Leveraging cryoablation and checkpoint inhibitors for high-risk triple negative breast cancer. *Front Immunol.* 2023 m. spalio 4 d.;14. doi:10.3389/fimmu.2023.1258873
83. Khan SY, Melkus MW, Rasha F, Castro M, Chu V, Brandi L, ir kt. Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) as a Biomarker of Abscopal Effect of Cryoablation in Breast Cancer: A Pilot Study. *Ann Surg Oncol.* 2022 m. gegužės 1 d.;29(5):2914–25. doi:10.1245/s10434-021-11157-w
84. Liu Q, Zhang C, Chen X, Han Z. Modern cancer therapy: cryoablation meets immune checkpoint blockade. *Front Oncol.* 2024 m. vasario 7 d.;14. doi:10.3389/fonc.2024.1323070
85. Yu ZP, Sun XW, He YP, Gu J, Jin Y. PD-1 monoclonal antibodies enhance the cryoablation-induced antitumor immune response: a breast cancer murine model research. *Int J Hyperthermia.* 2023 m. gruodžio 31 d.;40(1):2164625. doi:10.1080/02656736.2022.2164625 PubMed PMID: 36966808.
86. McArthur HL, Diab A, Page DB, Yuan J, Solomon SB, Sacchini V, ir kt. A Pilot Study of Preoperative Single-Dose Ipilimumab and/or Cryoablation in Women with Early-Stage Breast Cancer with Comprehensive Immune Profiling. *Clin Cancer Res.* 2016 m. gruodžio 1 d.;22(23):5729–37. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-0190
87. Heather L. McArthur et al. A single-arm phase 2 study of peri-operative immune checkpoint inhibition and cryoablation in women with hormone receptor-negative, HER2-negative, early-stage/resectable breast cancer.. *J Clin Oncol* **41**, TPS635-TPS635(2023). DOI:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.TPS635
88. Ho AY, Tabrizi S, Dunn SA, McArthur HL. Current advances in immune checkpoint inhibitor combinations with radiation therapy or cryotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2022 m. sausio 1 d.;191(2):229–41. doi:10.1007/s10549-021-06408-z
89. Pusceddu C, Melis L, Ballicu N, Meloni P, Sanna V, Porcu A, ir kt. Cryoablation of Primary Breast Cancer in Patients with Metastatic Disease: Considerations Arising from a Single-Centre Data Analysis. *BioMed Res Int.* 2017 m.;2017(1):3839012. doi:10.1155/2017/3839012

PRIEDAI

1 priedas. VULSK leidimas klinikinio atvejo aprašymui

ORIGINALAS NEBUS SIUNČIAMAS



Vilniaus universiteto ligoninė
SANTAROS KLINIKOS



Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. Daliui Jatužiui
El. paštu: mf@mf.vu.lt

2026-04-09 Nr. SR- 2541
| 2026-04-03 prašymą

Kopija
Liucijai Kudžmaitei
El. paštu: liucija.kudzmaite@mf.stud.vu.lt

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus Universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentė **Liucija Kudžmaitė** rengdama mokslinį darbą „Šaltis“ prieš vėžį: krūties perkutaninės krioabliacijos atvejo aprašymas ir literatūros apžvalga“ naudotų nuasmenintus prašyme pateiktos pacientės duomenis. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė Raminta Lukšaitė-Lukštė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktorius akademinei veiklai

Justas Nugaras

A. Čiužauskaitė, el. p. airida.ciuzauskaite@santa.lt



Viešoji įstaiga
Santariškių g. 2,
LT-08406 Vilnius
Tel. +370 5 236 5000

El.p. info@santa.lt
www.santa.lt
E. pristatymo dėžutės
adresas 124364561

Duomenys kaupiami
ir saugomi Juridinių
asmenų registre
Kodas 124364561

