

А.М. Беляев^{1,2}, Г.Г. Прохоров¹, В.Д. Захарова¹

Малоинвазивные криогенные технологии в лечении рака молочной железы. Обзор литературы

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,

²Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

Обзор литературы включает период от первых попыток паллиативной криодеструкции до современных миниинвазивных технологий с использованием разных способов навигации и контроля. Накоплен достаточный материал, показывающий научную обоснованность, эффективность, позитивную технологическую и клиническую эволюцию метода. При общей положительной и часто оптимистичной оценке возможностей криогенных технологий, в публикациях нет результатов рандомизированных исследований по сравнению отдаленных результатов при криогенном и существующем стандартном лечении больных раком молочной железы. В заключении авторы указывают объективные трудности в изучении проблемы и предлагают возможные пути ее решения.

Ключевые слова: рак молочной железы, криохирургия, криотерапия, малоинвазивные способы, криоабляция

Первые процедуры криогенного разрушения опухолей молочной железы были связаны с необходимостью остановки кровотечения, частичного обезболивания и санации инфицированных ран в зоне распада [8]. С начала прошлого века для охлаждения опухоли при паллиативном лечении применяли нанесение жидкого азота на поверхность опухоли, что существенно улучшало состояние пациентов. Дальнейший клинический опыт показал, что многократная процедура в ряде случаев обеспечивала полный локальный регресс и позволяла затем выполнить реконструктивную операцию [59, 60]. В настоящее время открытое орошение инфицированной опухоли азотом по-прежнему находит применение при злокачественных поражениях кожи, и не только в паллиативном лечении [1].

Ключевым моментом для внедрения криохирургии в клиническую практику было создание криоинструментов с закрытым контуром охлаждения, однако необходимость традиционных хирургических доступов к опухоли сохранялась [2, 7].

Дальнейшее развитие криохирургии зависело от решения технических проблем и включало

организацию серийного производства нового оборудования, оснащенного миниатюрными криозондами [3]. Клиническому внедрению криоабляции способствовали тщательные лабораторные, экспериментальные исследования с использованием термометрии, патоморфологических и субмикроскопических методик [17, 43, 53]. В отличие от иных малоинвазивных процедур, криоабляция не повышает риск метастазирования из-за нагревания опухоли или ультразвуковой кавитации и при этом полностью сохраняет антигенную структуру девитализированной опухоли [6, 11, 13]. Поэтому технология чрескожных пункционных доступов быстро завоевала сторонников и вскоре стала основой современных малоинвазивных технологий криоабляции [9, 10, 12].

Для обеспечения точности установки криозондов и контроля криогенного воздействия потребовалась разработка методов навигации и мониторинга. Применение способа ультразвуковой визуализации при введении в опухоль криозондов позволило контролировать как процессы трепан-биопсии, установки криозондов и игольчатых термопар в выбранные хирургом контрольные точки, так и весь процесс формирования ледяного фронта в режиме реального времени. [36, 64]. При этом в зонах, недоступных для ультразвуковой визуализации, возможно использование специальных технологий [46, 48].

Комбинированным способом навигации может стать МРТ с применением немагнитных пластиковых пилотных трубок, через которые затем устанавливаются криозонды. Однако процесс оледенения контролируют с применением аппарата УЗИ вне зоны действия томографа [62].

Методика выполнения криоабляции подробно рассмотрена в фундаментальных работах разных лет и обобщена в монографиях [3, 26]. Общеизвестна необходимость выполнения двух циклов замораживания опухоли с распротранением ледяного фронта за границы опухоли, последующее оттаивание, и затем повторение процедуры [35]. Международная интеграция позволила стандартизировать методику абляционных процедур и определить критерии эффективности в рамках многоцентрового исследования [5, 20,

21, 27]. Подробные исследования патоморфоза опухоли и прилежащих к зоне криодеструкции здоровых участков молочной железы [41] подтвердили надежность криогенного воздействия для полного разрушения опухоли без существенного повреждения основной массы молочной железы.

Первые процедуры криоабляции обычно дополнялись последующим иссечением опухоли [42] или контрольными трепанбиопсиями [56], результаты которых подтверждали полную девитализацию тканей в зоне крионекроза.

Период с 2001 года отмечен нарастающим числом публикаций. S.O. Pfleiderer et al. [38] уже в начальных исследованиях обратили внимание на невозможность ультразвуковой визуализации процесса формирования ледяной сферы в зоне акустической тени. Решение размещать криозонд в нижней, наиболее удаленной части опухоли отчасти позволило нейтрализовать этот недостаток. Спустя три года они же [39] использовали ультразвуковую навигацию криозондов и сообщили о полном излечении больных с инвазивной формой опухоли, размеры которой не превышали 15 мм. Ограничения в размерах опухоли, вероятно, были связаны не только с низкой хладопроизводительностью аргоновых криосистем, но и с клинической осторожностью хирургов. Позитивные аналогичные результаты пункционной криоабляции под МРТ-контролем представили также J. Morin et al. [34]. Далее M.A. Roubidoux et al. [44] сочли возможным расширить показания к криоабляции при размерах опухоли до 20 мм в диаметре. Анализ результатов контрольных патогистологических исследований по материалам нескольких учреждений [49] показал, что в большинстве случаев в зоне криоабляции не оказывалось жизнеспособных опухолевых клеток. Многолетний опыт применения пункционной криоабляции опухолей молочной железы с применением разных методик и специального оборудования, а также тщательный анализ отдаленных результатов позволил P. Littrup [28, 29, 30, 31] и его коллегам включить новую технологию в число признанных методов локальной терапии рака молочной железы.

Интерес к криохирургии при раке молочной железы поддерживали сообщения о позитивных сдвигах в иммунной системе пациенток [22, 50, 51, 52, 55, 57].

В настоящее время показания к выполнению пункционной криоабляции с применением аргон-гелиевых систем рассматриваются только в случаях единичных инвазивных опухолей диаметром до 15 мм с хорошо визуализируемыми границами при ультразвуковом сканировании. Следуя в рамках указанных ограничений, ранее упомянутые авторы [62] на примере 32

наблюдений представили обобщенный опыт работы ведущих онкоцентров Японии. В течение двух лет после процедуры при контрольной биопсии ими не было зарегистрировано ни одного рецидива. Авторы не противопоставляют криоабляцию существующим схемам лечения рака молочной железы и особо подчеркивают необходимость оценки сигнальных лимфатических узлов с выполнением пункционной биопсии, проведение неoadъювантной и адъювантной химиотерапии, гормонотерапии, лучевой терапии. В отдаленных результатах проведен анализ едва ли не каждой пациентки. При опухолях более 2 см через две недели после криоабляции хирурги все же выполняли секторальную резекцию для гистологического подтверждения радикальности процедуры. В дальнейшем исследовательская группа планировала осваивать технологию криоабляции с использованием нескольких криозондов, что, по их мнению, позволит расширить показания к выполнению криоабляции.

Опубликованные материалы рассматривают проблему применительно к легко разрешаемым с помощью криоабляции ситуациям, ограничивая вид опухоли и ее размер. Однако авторы часто не указывают скорость охлаждения, температуру льда в центре и по краям опухоли, длительность удержания температуры на достигнутом уровне по каждой контрольной точке, интервал между циклами, скорость и уровень оттаивания, аналогичные параметры повторного охлаждения. Применительно к опухолям диаметром 15 мм, которые могут быть полностью заморожены при использовании одного стандартного криозонда аргон-гелиевых систем результаты воспроизводимы. Однако это не позволяет получить полное представление о возможностях метода при решении более сложных клинических ситуаций, которые встречаются намного чаще. Возврат к более мощным системам на основе жидкого азота связан с расширением показаний к криоабляции опухолей молочной железы [28].

Начиная от первых скромных сообщений [14, 47], число публикаций постоянно возрастало и превысило 170 в течение 6 лет [15].

L.M. Kenny, F. Orsi, A. Adam [24] говорят о том, что криоабляция может быть вариантом выбора у пожилых пациентов, у которых 92% рака молочной железы выявляется на 1-2 стадии, но до 50% этих пациентов имеют сопутствующие заболевания, которые могут повлиять на выбор тактики. Вместо хирургической операции под общим наркозом большинство пациентов могут подвергнуться абляции под седацией или местной анестезией. По мнению M. Roubidoux et al. [45] преимуществом криоабляции по сравнению с другими методами термоабляции является то, что процедура проводится под местной анесте-

зией, так как замораживание само по себе обладает анальгезирующим свойством. Кроме того, криофиксация опухоли может использоваться как вспомогательный метод для хирургической эксцизии образования.

Обзорная статья E. Lanza et al. [27], объединившая опыт пункционной криоабляции при злокачественных опухолях различных гистологических видов, но ограниченных размером до 15 мм у 176 пациентов со сроком наблюдения 8 месяцев, показала, что полный местный контроль опухоли достигнут у 134 пациентов. Авторы сочли недостаточным использование единичного зонда аргоновых систем даже при столь малых размерах опухоли. Для настоящего времени типично мнение хирургов [61] о том, что нельзя не считаться с достижениями криохирургии и не признавать ее новые возможности и преимущества в сравнении с хирургическими методами лечения рака молочных желез, и в то же время невозможно отказаться от «золотых» стандартов лечения. Аргумент авторов о том, что криоабляция будто бы не позволит своевременно выявить признаки локального рецидива некорректен: сонография позволяет детально и более точно в сравнении с маммографией отслеживать последствия криоабляции [37]. По мнению M. Fleming et al. [16] для пациентов, которым не подходит стандартный хирургический способ удаления, чрескожная абляция может являться выходом из ситуации.

Представляя свой обзор литературы по криоабляции опухолей молочной железы, S. Pusceddu et al. [40], авторы подчеркнуто сдержанны, предлагают дождаться результатов долговременных рандомизированных исследований, а до этого следовать требованиям общепринятой хирургической тактики. Более оптимистичные перспективы для клинического применения видят японские криохирурги [58].

При сравнении публикаций разных лет и в обзорных статьях [15] заметна эволюция технологии, уточнение показаний в сторону их ограничения или расширения. Фактором ограничения оказался объем опухоли: при T3 последующая плановая мастэктомия показала полное разрушение опухоли только в 52% случаях. Результат улучшался по мере уменьшения размера опухоли, достигая уровня 100% при диаметре 1,5 см. Рекомендовано проводить абляцию только в случае минимальных унифокальных опухолей без признаков экстенсивной протоковой карциномы *in situ*. Итальянские хирурги [32] через месяц после криоабляции выполнили мастэктомию 40 пациенткам с гистологически подтвержденной высокодифференцированной протоковой инвазивной унифокальной карциномой молочной железы размером 2 см и менее и в двух слу-

чаях обнаружили остаточную опухоль. Анализ техники навигации и методики криоабляции разных центров показывает существенное различие результатов лечения в зависимости от размеров опухоли и опыта хирурга [54]. По материалам Z. Zhao, F. Wu [65] полное разрушение опухоли аргоновым криозондом, подтвержденное гистологическим исследованием после хирургической эксцизии образований через 5 дней — 6 недель после процедуры, варьирует от 36% до 83%. МРТ навигация давала еще более скромные результаты — от 36% до 52%.

R.C. Ward et al. [63] считают сложными для криоабляции мультицентрические формы и трижды негативные, а идеальными показаниями для криоабляции называют случаи low-grade инвазивной протоковой карциномы размером менее 1,5 см с позитивными эстрогеновыми, прогестероновыми рецепторами, HER-2 негативные, опухоли, удаленные от кожи минимум на 5 мм и хорошо визуализируемые при УЗИ.

Более широкие показания и лучшие результаты представлены в работах P. Littrup et al. [30]: при наблюдении 22 пациенток течение 18 мес. не зарегистрировано местных рецидивов. В основе успеха лежит тщательная проработка технических, термометрических и методических деталей, зафиксированных в трех патентах [28]. Авторы отметили, что при проведении процедуры на молочной железе в случаях минимальных размеров опухоли обычно используется всего один криозонд аргоновых криосистем. При этом зона ледяного шара выходит за края опухоли не более 1 см. Подчеркнуто, что размер зоны оледенения для 1,5 см рака молочной железы недостаточен, и в соответствии с изотермой летальной температуры должен составлять не менее 3 см. Следовательно, для полной абляции необходимо использовать как минимум три криозонда. В дальнейшем были представлены материалы паллиативного лечения 126 пациентов при четвертой стадии заболевания с 251 ретроперитонеальными, поверхностными, интраперитонеальными метастатическими поражениями — через 11 мес. локальный рецидив отмечен в 10% случаев.

S. Kaufman, C. John C. Rewcastle [23] представили 29 случаев криоабляции рака молочной железы размером менее 1,5 см. Процедуру выполняли под ультразвуковым контролем. Всем больным в дальнейшем проводилось иссечение опухоли с гистологическим исследованием, что подтверждало эффективность криодеструкции. Отмечено, что результаты улучшились во второй части исследования по сравнению с первой. Кроме того, у пациентов с негативным сигнальным лимфоузлом вероятность остаточной опухоли меньше, чем у пациентов с положитель-

Таблица 1

Авторы	Число больных	Число опухолей	Возраст	Размер опухоли	Навигация	Полный ответ	Способ оценки
Pfleiderer 2002	15	16	-	9-40 мм	УЗИ	-	Хирургическая эксцизия
Kaufman 2004	29	29	-	Менее 15 мм	УЗИ	85%	мастэктомия
Sabel 2004	29	29	34-77	12,6-20 мм	УЗИ	85%	Лампэктомия/ мастэктомия
Pfleiderer 2005	29	29	-	Менее 15 мм	УЗИ	100%	Хирургическая эксцизия
Littrup 2009	11	22	62,5	0,5-5,8 мм	УЗИ, КТ	100%	Биопсия
Zhao 2010	29	-	-	Менее 10 мм	УЗИ	36-83%	Хирургическая эксцизия
Manenti 2013	40	-	64-82	Менее 20 мм	УЗИ	95%	Лампэктомия
ACOSOG 2016	87	87	-	Менее 20 мм	МРТ	76%	Хирургическая эксцизия
Machida 2018	54	54	-	3,0-14	УЗИ	98%	МРТ

ным лимфоузлом. Тем не менее, авторы говорят о том, что в будущем криоабляция опухолей молочной железы может заменить хирургические вмешательства и улучшить результаты лечения.

В мета-анализе G. Mauri et al. [33], который включает анализ 45 опубликованных исследований, 1156 пациентов и 1168 новообразований, говорится о том, что чрескожная абляция рака молочной железы под визуальным контролем имеет 96% уровень технического успеха, а эффективность метода является субоптимальной (75%), уровень осложнений — 6-8%. Данная процедура имеет такие преимущества, как хороший косметический результат, меньшее количество койко-дней, может служить снижению гипердиагностики, предлагая менее агрессивный способ лечения рака молочной железы. Но, несмотря на это, необходимы большие, мультицентровые, рандомизированные контролируемые исследования, где будут сравниваться разные методы визуализации. При определении показаний следует отдавать предпочтение пациентам, которым не нужно проводить биопсию сигнальных лимфоузлов и подмышечную лимфодиссекцию. Единственное жесткое условие — радиологи (а именно эта категория врачей доминирует в применении криоабляции) должны быть экспертами в своей области и быть хирургами-специалистами по молочной железе.

Сводные данные по материалам разных авторов представлены в табл. 1.

Современные тенденции лечения рака молочной железы направлены на разработку высокоэффективных таргетных препаратов и органосохраняющую тактику [4]. При этом ключевым звеном остаются хирургические способы удаления опухоли. Этот так называемый «золотой» стандарт — не окончательное решение вопроса, — накоплен достаточный материал, показывающий эффективность малоинвазивных методов [26, 35]. Однако криоабляция на сегодня, как и все другие способы лечения, не может разрешить все клинические ситуации.

Опыт применения мининвазивной криотехнологии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова показывает ее эффективность при формировании мультидисциплинарной группы, включающей специалистов в области криогенных технологий, врачей лучевой диагностики, владеющих всеми методами навигации, хирургов-маммологов, химиотерапевтов, онкоиммунологов. Доказательства преимуществ разных способов лечения должны опираться на рандомизированные исследования в условиях онкологических центров при стандартизации самой технологии криоабляции. Отсутствие оборудования, специалистов, финансирования, и удовлетворенность онкологов сегодняшними стандартами препятствуют развитию высокотехнологичных способов лечения. Анализ литературы показывает, что если обозначенные проблемы не решаются на государственном уровне и не носят системный характер, они остаются нерешенными.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.

Долевое участие авторов: Авторы в равной степени участвовали в написании обзора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляев А.М., Прохоров Г.Г. Криогенные технологии в онкологии // Вопросы онкологии. — 2015. — Т. 61. — № 3. — С. 317-322.
2. Кандель Э.И., Чирешкин Д.Р., Шальников А.И. Итоги развития криохирургии и перспективы дальнейших исследований // Вестник АН СССР. — 1978. — № 3. — С. 3-13.
3. Прохоров Г.Г., Беляев А.М., Прохоров Д.Г. Основы клинической криомедицины. — СПб-М., Изд-во «книга по требованию», 2017. — 608 с.
4. Семиглазов В.Ф., Лечение рака молочной железы: клинико-биологическое обоснование / Под ред. Проф. В.Ф.Семиглазова, В.В. Семиглазова. — М., СИМК, 2017. — 272 с.

5. Ahmed M. Technology Assessment Committee of the Society of Interventional Radiology. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria--a 10-year update: supplement to the consensus document // *J. Vasc. Interv. Radiol.* — 2014. — Vol. 25(11). — P. 1706-1708.
6. Ahmed M., Brace C., Lee F Jr, Goldberg S. Principles of and advances in percutaneous ablation // *Radiology.* — 2011. — Vol. 258(2). — P. 351-369.
7. Allington H. Liquid nitrogen in the treatment of the skin diseases // *Calif. Med.* —1950. — Vol. 72. — P. 153-155.
8. Arnott J.M. Practical illustrations of the remedial efficiency of a very low anaesthetic temperature in cancer // *Lancet.* — 1850. — Vol. 2. — P. 257-316.
9. Baust J., Gage A.A., Ma H. et al. Minimally invasive cryosurgery-technological advances // *Cryobiology.* — 1997. — Vol. 34. — P. 373-384.
10. Baust J., Maiwand M.O. Fundamental aspects of cryosurgery // *Cryosurgery.* — 2002. — Vol. 6. — P. 6-8.
11. Carllstrom M.R., Kurup A.N. Percutaneous ablation for bone and soft tissues metastases — why cryoablation? // *Skeletal Radiol.* — 2009. — Vol. 38. — P. 935-839.
12. Cooper I.S., Lee A.S. Cryostatic congelation: a system for producing a limited controlled region of cooling or freezing of biologic tissues // *J. Nerv. Ment. Dis.* — 1961. — Vol. 133. — P. 259-263.
13. Deng J., Zhang Y., Feng J., Wu F. Dendritic cells loaded with ultrasound-ablated tumour induce in vivo specific antitumour immune responses // *Ultrasound in Medicine and Biology.* — 2010. — Vol. 3 (36). — P. 441-448.
14. Dowlatshahi K., Francescatti D.S., Bloom K.J., Jewell W.R. et al. Image-guided surgery of small breast cancers // *Am. J. Surg.* — 2001. — Vol. 182(4). — P. 419-425.
15. Esser S., van den Bosch M.A., van Diest P.J. et al. Minimally invasive ablative therapies for invasive breast carcinomas: an overview of current literature // *World J. Surg.* — 2007. —Vol. 31(12). — P. 2284-2292.
16. Fleming M., Holbrook A., Newell M. Update on Image-Guided Percutaneous Ablation of Breast Cancer // *Am. J. Roentgenol.* — 2017. — Vol. 208(2). — P. 267-274.
17. Granov A.M., Prokhorov D.G., Andreev A.P. et al. Temperature measuring and evaluation of tumor cell viability in different zones of an ice ball. Practical application of in vivo experimental results. — *Basics of cryosurgery.*Wien-NewYork, Springer, 2001. — P. 15-23.
18. Goncalves J.C.A. Cryomastectomy for advanced breast cancer // *Skin cancer.* — 1986. — Vol. 4. — P. 283-296.
19. Goncalves J.C.A., Amaro J.A., Moura C. Cryosurgery of advanced breast cancer. —*Basics of cryosurgery.* Wien-NewYork, Springer, 2001. — P. 108-115.
20. Goldberg S.N., Charboneau J.W., Dodd G.D. et al. Image-guided tumor ablation: proposal for standardization of terms and reporting criteria // *Radiology.* — 2003. — Vol. 228(2). — P. 335-345.
21. Goldberg S.N., Grassi C.J., Cardella J.F. et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria // *Radiology.* — 2005. — Vol. 235(3). — P. 728-739.
22. He X.Z., Wang Q.F., Han S. et al. Cryo-ablation improves anti-tumor immunity through recovering tumor educated dendritic cells in tumor-draining lymph nodes // *Drug Des. Devel. Ther.* —2015. — Vol. 9. — P. 1449-1458.
23. Kaufman C.S., Rewcastle J.C. Cryosurgery for breast cancer // *Technol. Cancer. Resear. Treat.* — 2004. — Vol. 3. — P. 165-175.
24. Kenny L.M., Orsi F., Adam A. Interventional radiology in breast cancer // *Breast.* — 2017. — Vol. 35. — P. 98-103.
25. Korpan N.N. Cryosurgery for breast cancer. — *Basics of cryosurgery.* WienNewYork, Springer, 2001. — P. 209-213.
26. Xu K., Korpan N., Niu L. Modern cryosurgery for cancer. — *Word Scientific,* 2012. — 903 p.
27. Lanza E., Palussiere J., Buy X. et al. Percutaneous image-guided cryoablation of breast cancer: a systematic review // *J. Vasc. Interv. Radiol.* — 2015. — Vol. 26 (11). — P. 1652-1657.
28. Littrup P. et al. Device for biopsy and treatment of breast tumors, № US 6494844 B1 A61B17/22, A61B17/34, A61B18/02, 17.12.2002.
29. Littrup P. et al., Methods of treating breast cancer. № UA 77285 C2, A61B8/08, A61B17/00, A61B18/02, 15.11.2006; № UA 12183 U, A61B17/00, A61K35/55, 15.01.2006.
30. Littrup P., Jallad B., Vorugu V. et al. Lethal isotherms of cryoablation in a phantom study: effects of heat load, probe size, and number // *Vasc. Interv. Radiol.* — 2009. — Vol. 20(10). — P. 1343-1351.
31. Littrup P., Bang H., Currier B. et al. Soft-tissue cryoablation in diffuse locations: feasibility and intermediate term outcomes // *Vasc. Interv. Radiol.* — 2013. — Vol. 24(12). — P. 1817-1825.
32. Manenti G., Scarano A.L., Pistolese C.A. et al. Subclinical Breast Cancer: Minimally Invasive Approaches // *Our Experience with Percutaneous Radiofrequency Ablation vs. Cryotherapy.* Breast Care (Basel). — 2013. — Vol. 8(5). — P. 356-360.
33. Mauri G., Sconfienza L.M., Pescatori L.C. et al. 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. — Vol. 27(8). — P. 3199-3210.
34. Morin J., Traore A., Dionne J. et al. Magnetic resonance-guided percutaneous cryosurgery of breast carcinoma: technique and early clinical results // *Can.J.Surg.* — 2004. — Vol. 47. — P. 347-351.
35. Niu L., Zhou L., Xu K. Cryosurgery for breast cancer // *Modern cryosurgery for cancer.* — 2012. — P. 495-509.
36. Onik G.M., Cohen J.K., Reyes G.D. et al. Transrectal ultrasound-guided percutaneous radical cryosurgical ablation of the prostate // *Cancer.* — 1993. — Vol. 72. — № 4. — P. 1291-1299.
37. Peek M.C.L., Douek M. Ablative techniques for the treatment of benign and malignant breast tumours // *J. Ther. Ultrasound.* — 2017. — Vol. 5. — P. 18.
38. Pfliegerer S.O., Freesmeyer M.G., Marx C. et al. Cryotherapy of breast cancer under ultrasound guidance: initial results and limitations // *Eur. Radiol.* — 2002. — Vol. 12(12). — P. 3009-3014.
39. Pfliegerer S.O., Marx C., Camara O., Gajda M., Kaiser W.A. Ultrasound-guided, percutaneous cryotherapy of small (< or = 15 mm) breast cancers // *Invest. Radiol.* — 2005. — Vol. 40(7). — P. 472-477.
40. Pusceddu C., Paliogiannis P., Nigri G., Fancellu A. Cryoablation in the management of breast cancer: evidence to date // *Breast Cancer (Dove Med Press).* — 2019. — Vol. 11. — P. 283-292.

41. Puztaszeri M., Vlastos G., Kinkel K., Pelte M.F. Histopathological study of breast cancer and normal breast tissue after magnetic resonance-guided cryotherapy ablation // *Cryobiology*. — 2007. — Vol. 55. — P. 44–51.
42. Rand R.W., Rand R.P., Eggerding F.A. et al. Cryolumpectomy for breast cancer: an experimental study // *Cryobiology*. — 1985. — Vol. 22. — P. 44–51.
43. Rand R.W., Rand R.P., Eggerding F.A. et al. Cryolumpectomy for carcinoma of the breast cancer // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1987. — Vol. 165. — P. 392–396.
44. Roubidoux M., Sabel M.S., Bailey J.E. et al. Small (<2,0 cm) breast cancer; mammographic and US findings at US-guided cryoablation — initial experience // *Radiology*. — 2004. — 233. — P. 857–867.
45. Roubidoux M., Yang W., Stafford R. Image-guided ablation in breast cancer treatment // *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* — 2014. — Vol. 17(1). — P. 49–54.
46. Rubinsky B., Gilbert J.C., Onik G.M. et al. Monitoring cryosurgery in the brain and the prostate with proton NMR // *Cryobiology*. — 1993. — Vol. 30. — P. 191–199.
47. Rubio I., Henry-Tillman R., Klimberg V. Surgical use of breast ultrasound // *Surg Clin North Am.* — 2003. — Vol. 83(4). — P. 771–788.
48. Ryan E.R., Sofocleous C.T., Schöder H. et al. Split-dose technique for FDG PET/CT-guided percutaneous ablation: a method to facilitate lesion targeting and to provide immediate assessment of treatment effectiveness // *Radiology*. — 2013. — Vol. 268(1). — P. 288–295.
49. Sabel M.S., Kaufman C.S., Whitworth P. et al. Cryoablation of early stage breast cancer: work-in-progress report of a multi-institutional trail // *Ann. Surg. Oncol.* — 2004. — Vol. 11. — P. 542–549.
50. Sabel M.S., Nehs M.A., Su G. et al. Immunologic response to cryoablation of breast cancer // *Breast Cancer Res Treat.* — 2005. — Vol. 1 (90). — P. 97–104.
51. Sabel M.S., Arora A., Su G. et al. Adoptive immunotherapy of breast cancer with lymph node cells primed by cryoablation of the primary tumor // *Cryobiology*. — 2006. — Vol. 3 (53). — P. 360–366.
52. Sabel M.S. Cryo-immunology: a review of the literature and proposed mechanisms for stimulatory versus suppressive immune responses // *Cryobiology*. — 2009. — Vol. 1 (58). — P. 1–11.
53. Shafranov V., Borkhunova E.N. The theory and mechanism of local cryogenic destruction. Scientific and clinical aspects. Experience of 40 years // *Low temperature medicine*. — 2012. — Vol. 38. — № 2. — P. 43.
54. Sharma R., Wagner J.L., Hwang R.F. Ablative therapies of the breast // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* — 2011. — Vol. 20(2). — P. 317–339.
55. Shulman S., Brandt E.J., Yamtorn C. Studies of cryoimmunology. II. Tissue and species specificity of the autoantibody response and comparison with isoimmunization // *Immunology*. — 1968. — Vol. 14. — P. 149–158.
56. Staren E.D., Sabel M.S., Gianakakis L.M. et al. Cryosurgery of breast cancer // *Arch. Surg.* — 1997. — Vol. 132. — P. 28–33.
57. Suzuki Y. Cryosurgical treatment of advanced breast cancer and cryoimmunologic reaction // *Scin Cancer*. — 1995. — Vol. 10. — P. 19–26.
58. Takada M., Toi M. Cryosurgery for primary breast cancers, its biological impact, and clinical outcomes // *Int. J. Clin. Oncol.* — 2019. — Vol. 24(6). — P. 608–613.
59. Tanaka S. Cryosurgical treatment of advanced breast cancer // *Skin Cancer*. — 1995. Vol. 10. — P. 9–18.
60. Tanaka S. Cryosurgery for advanced breast cancer. — Basics of cryosurgery. WienNewYork, Springer, 2001. — P. 223–229.
61. Tarkowski R., Rzaca M. Cryosurgery in the treatment of women with breast cancer—a review // *Gland Surg.* — 2014. — Vol. 3(2). — P. 88–93.
62. Tozaki M., Fukuma E. Ultrasound-and MRI-guided cryoablation for small breast cancer. Modern cryosurgery for cancer // *Word Scientific*. — 2012. — P. 511–523.
63. Ward R.C., Lourenco A.P., Mainiero M.B. Ultrasound-guided breast cancer cryoablation // *Am J. Roentgenol.* — 2019. — Vol. 213(3). — P. 716–722.
64. Xu K., Li R. Imaging technology in cryosurgery. Modern cryosurgery for cancer // *Word Scientific*. — 2012. — P. 249–266.
65. Zhao Z., Wu F. Minimally-invasive thermal ablation of early-stage breast cancer: a systemic review // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2010. — Vol. 36(12). — P. 1149–1155.

Поступила в редакцию 23.12.2019 г.

A.M. Belyaev^{1,2}, G.G. Prokhorov¹, V.D. Zakharova¹

Cryogenic technology in minimally invasive treatment of breast cancer. Literature review

¹N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology,

²I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg

The survey of literature includes period from the first attempts of palliative cryodestruction to modern minimally invasive technologies with the use of different methods of navigation and control. Material, that shows scientific validity, efficiency, positive technologic and clinical evolution of method, is collected sufficiently. But despite of general positive and optimistic assessment of cryogenic technologies' opportunity, there are no results of randomized studies comparing distant results of cryogenic and existing standard treatment of breast cancer. In conclusion authors indicate the objective difficulties in problem's studying and offer possible resolutions.

Key words: breast cancer, cryosurgery, cryotherapy, minimally invasive methods, cryoablation