

## Zastosowanie metody kriolezji w medycynie paliatywnej

### *Application of the cryodeneration method in palliative medicine*

Piotr Jakubów<sup>1</sup>, Urszula Kościuczuk<sup>2,3</sup>, Juliusz Kosel<sup>2</sup>, Aleksander Turczynowicz<sup>4</sup>, Kacper Luchowski<sup>4</sup>, Mariola Tałałaj<sup>5</sup>, Julia Kondracka<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Zakład Medycyny Paliatywnej, Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Dzieci i Młodzieży z Pododdziałem Pooperacyjnym i Leczenia Bólu, Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>2</sup>Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Poradnia Medycyny Paliatywnej Vitamed

<sup>3</sup>Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>4</sup>Studenckie Koto Naukowe, Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii

<sup>5</sup>Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Dzieci i Młodzieży z Pododdziałem Pooperacyjnym i Leczenia Bólu, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>6</sup>Studentka, Gdański Uniwersytet Medyczny

### Streszczenie

Krioterapia, czyli terapia zimnem, przeżywa obecnie renesans klinicznego zastosowania. Wśród różnych technik leczenia bólu zimnem możemy wymienić krioterapię miejscową, krioterapię ogólnoustrojową, a także kriodestrukcję. Metoda kriodestrukcji, popularnie zwana kriolezją, jest rodzajem neurolizy stosowanej w inwazyjnym specjalistycznym leczeniu bólu. Polega na czasowym lub trwałym zmniejszeniu wrażliwości nerwów na bodźce bólowe przez lokalne zamrożenie tkanek. Cechuje się wysokim bezpieczeństwem przy względnie dużej łatwości zastosowania. Z tego względu w ostatnich latach znajduje zastosowanie w innych niż leczenie bólu dziedzinach medycyny. W artykule przedstawiono kontekst historyczny stosowania krioterapii, techniczny aspekt działania aplikatorów, zmiany fizjologiczne zachodzące podczas mrożenia tkanek oraz potencjalne wskazania do zastosowania metody kriodestrukcji w medycynie paliatywnej, w tym w leczeniu bólu. Omówiono też zastosowanie kriolezji, która może być wartościowym uzupełnieniem innych metod leczenia bólu, szczególnie w bólach trudnych do uśmierzenia metodami konwencjonalnymi. Ze względu na prostotę zastosowania i nieliczne przeciwwskazania krioterapia jest metodą, której zastosowanie jest warte rozważenia u pacjentów paliatywnych.

**Słowa kluczowe:** kriodenerwacja, kriolezja, krioaablacja, inwazyjne leczenie bólu.

### Abstract

Cryotherapy is currently experiencing a renaissance in clinical application. Among the various techniques of cold pain treatment, we can find local cryotherapy, systemic cryotherapy, as well as cryodestruction. Cryodestruction, popularly known as cryolezia, is a type of neurolysis used in invasive specialist pain treatment. The method consists of temporary or permanent reduction of nerve sensitivity to pain stimuli by local freezing of tissue. The method is characterised by high safety and relative ease of application. Therefore, in recent years, the cryodestruction method has been used in medical fields other than pain treatment. The article discusses the historical context of cryotherapy application, the technical aspect of applicators, physiological changes occurring during tissue freezing, and potential indications for the use of the cryodestruction method in palliative medicine, including pain treatment. The article discusses the use of cryolescence, which can be a valuable complement to other methods of pain treatment, especially in pain that is difficult to relieve with conventional methods. Due to its simplicity of application, and few contraindications, it is a method worth considering in palliative patients.

**Key words:** cryodeneration, cryoablation, cryoablation, invasive pain treatment.

Adres do korespondencji

Piotr Jakubów, Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Dzieci i Młodzieży z Pododdziałem Pooperacyjnym i Leczenia Bólu, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Jerzego Waszyngtona 17, 15-274 Białystok, e-mail: [jakubowpiotr@wp.pl](mailto:jakubowpiotr@wp.pl)

## WSTĘP

Wśród różnych metod neurodestrukcji w leczeniu bólu stosuje się zarówno środki chemiczne, jak i fizyczne. Spośród metod fizycznych poszczególne techniki znacznie różnią się sposobem zniszczenia tkanki nerwowej. Wyróżnia się termoablację, ablację wysoką częstotliwością radiową, radioablację pulsacyjną, ablację mikrofalową, skoncentrowane ultradźwięki o wysokiej intensywności, ablację laserową, elektrowaporyzację oraz krioablację [1, 2].

Kriolezja to jedna z metod neurodestrukcji mająca zastosowanie w leczeniu trudnego do opanowania bólu. Jest to jedna z licznych technik krioterapii. Terapia zimnem przeżywa obecnie renesans klinicznego zastosowania. Wyróżnia się krioterapię miejscową, krioterapię ogólnoustrojową oraz krioablację tkanek. Nazwa całej dziedziny leczenia zimnem, czyli krioterapii, pochodzi ze języka starogreckiego od słów κρυο – *krýos*, co znaczy zimno, i θεραπεία – *therapeía*, czyli leczenie, i jest to metoda, w której zastosowanie ma temperatura poniżej 0°C.

Wśród różnych metod terapii niską temperaturą metoda kriolezji jest stosowana m.in. w leczeniu bólu oraz niszczeniu patologicznych złośliwych zmian w dermatologii, onkologii i innych działach medycyny, w tym u pacjentów paliatywnych. W literaturze spotyka się zamiennie używane takie nazewnictwo, jak krioablacja, krioneuroлиза, kriolezja, krioneuroablacja lub selektywne odnerwienie zimnem (ang. *cryoneuromodulation*). Zastosowanie terminu „kriolezja” wydaje się właściwe w odniesieniu do inwazyjnego leczenia bólu, a terminu „krioablacja” w odniesieniu do leczenia zmienionych chorobowo tkanek w innych działach medycyny.

## HISTORIA KRIOTERAPII

Krioterapia jest znana od starożytności. W papyrusach egipskich opisano wykorzystywanie zimnych okładów na bolesne krwawe wybroczyny. Awicenna (982–1070) zalecał stosowanie chłodu w chorobach z bólu, przegrzania oraz urazach. Hipokrates (460–377 p.n.e.) w V w. p.n.e. używał terminu krioterapia i leczył w ten sposób ból ciała i kończyn. Badania nad reakcją tkanek na mrożenie zapoczątkował John Hunter, opisując w 1777 r. ich martwicę i następujące po tym pomyślne leczenie. Istotne obserwacje poczyniono podczas powrotu z wojen wojsk napoleońskich – zauważono, że niektórzy żołnierze z odmrożeniami nie doznają bólu. Zwyródnienie nerwów opisał w 1850 r. Augustus Waller, a następnie Mikulicz w latach 80. XIX w. W 1851 r. techniki optymalizujące regenerację nerwów na podstawie prac i notatek Francuza Arnott’a, chirurga Napoleona, opracował D.J. Larrej. Współczesne

zastosowanie kliniczne krioterapii sięga jednak dopiero przełomu XIX i XX w. Do końca XIX w. roztwory soli fizjologicznej schładzano do temperatury w zakresie od –18 do –24°C i stosowano w leczeniu powierzchownym bolesnych guzów w okolicy piersi i szyjki macicy [3]. Na początku XX w. znacznie bardziej skutecznym kriogenem, z temperaturą –78,5°C, stał się suchy lód – stała postać dwutlenku węgla, co znacznie rozszerzyło wskazania aplikacji krioterapii, przede wszystkim w dermatologii [4]. Dostępność komercyjna ciekłego azotu wyznaczyła początek nowoczesnej krioterapii, gdyż pozwoliła na wykorzystanie temperatury –196°C. Rozwój techniczny różnych aplikatorów umożliwił leczenie głęboko położonych struktur. Istotnym postępowaniem krioterapii było wprowadzenie aplikatora wspomaganego próżniowo w neurochirurgii w 1961 r. [5]. Z czasem metoda pierwotnie dermatologiczna przekształcała się w całą grupę aplikacji, przede wszystkim śródoperacyjnych. Terapeutyczne zastosowanie ekstremalnego zimna w medycynie bólu i udoskonalenie potrzebnej do tego aparatury zawdzięczamy Amerykaninowi I.S. Cooperowi, który w 1962 r. skonstruował własny odmienny typ sondy i wprowadził krioaplikator do kliniki. Przełomem w medycynie bólu było zastosowanie przez Lloyda pionierskiego zabiegu krioanalgezji w 1976 r., w bólu trudnym do wyleczenia. Pomimo wielu zmian i rozwoju urządzeń do krioterapii na bazie prostych gazów rutynowe stosowanie mrożenia było jednak ograniczone do kilku wskazań [6]. Krioterapia zaczęła ponownie mieć znaczenie kliniczne w latach 90. XX w., dzięki nowoczesnemu obrazowaniu i miniaturyzacji aplikatorów. Obecnie zabieg jest przeprowadzany pod kontrolą obrazu USG lub RTG w czasie rzeczywistym. Współczesne systemy krioterapii wykorzystują efekt Joule’a-Thomsona, czyli zjawisko dławienia (rozprężania) wypływu gazów i towarzyszącą temu zdolność gazu do odbierania ciepła i energii z otoczenia podczas szybkiej ekspansji, co opiszemy dokładniej w tym artykule. Ta forma terapii zaowocowała terminem krioablacja i kriolezja.

W Polsce krioterapia, czyli zabiegi leczenia zimnem, oraz krioablacja, czyli niszczenie tkanek, są stosowane powszechnie. Duże zasługi w udoskonaleniu metody krioterapii miejscowej i ogólnoustrojowej oraz stworzeniu zasad leczenia tą metodą mają ośrodki badawcze we Wrocławiu i Warszawie. Jeden z pierwszych aparatów do krioterapii i jedna z pierwszych trzech w Europie kriokomór powstały w 1989 r. w wyniku prac mgr inż. Zdzisława Raczkowskiego z INTiBS PAN. Dzięki badaniom i obserwacjom leczenia zimnem powstała i rozwinęła się wrocławska szkoła krioterapii, której inicjatorem był prof. Zdzisław Zagrobelny. Od 2003 r. stosowana i popularyzowana jest metoda krioablacji w aparatach polskiej produkcji.

## METODY KRIOTERAPII

Należy zaznaczyć, że leczenie zimnem to krioterapia. Poza krioblacją wykonywana jest również miejscowo i ogólnoustrojowo. Krioterapia miejscowa polega na nawiewie na wybraną powierzchnię ciała par azotu ( $-176^{\circ}\text{C}$ ), dwutlenku węgla ( $-70^{\circ}\text{C}$ ) lub oziębnego powietrza ( $-25^{\circ}\text{C}$ ). U pacjentów paliatywnych wskazania są różne. W zakresie temperatury do  $-10^{\circ}\text{C}$  z powodzeniem wykorzystywane jest chłodzenie powierzchniowe okładami żelowymi z lodu, rzadziej z aplikatora za pomocą przepływu sprężonego powietrza uzyskanego z głowicy aparatu. Taką terapię stosuje się w bolesnych krwawych obrzękach oraz np. po wynaczynieniu krwi do tkanek podskórnych po kaniulacji. W zakresie temperatury do  $-40^{\circ}\text{C}$  działanie terapeutyczne stosuje się w celu zmniejszenia dolegliwości bólowych w neurologii, chirurgii urazowej, ortopedii, w celu opóźnienia miejscowego zapalenia oraz przyspieszenia przepływu krwi i poprawy sprawności ruchowej. W krioterapii miejscowej w zakresie temperatury do ok.  $-70^{\circ}\text{C}$  jest ona uzyskiwana w systemach zasilanych ciekłym dwutlenkiem węgla. Krioterapia miejscowa do  $-150^{\circ}\text{C}$  polega na kriostymulacji ciekłym azotem i jest stosowana w zespołach bólowych, nerwobólach, stanach pourazowych – w fazie nadmiernego napięcia mięśni i spastyczności, rehabilitacji, po zabiegach operacyjnych, we wspomaganiu leczenia bolesnych urazów oraz w bólach w schyłkowych chorobach reumatycznych. Terapie miejscowe mogą być stosowane u pacjentów ze schyłkowymi chorobami zagrażającymi życiu w medycynie paliatywnej.

Krioterapia ogólnoustrojowa polega natomiast na poddaniu całego ciała pacjenta przez krótki czas działaniu bardzo niskich temperatur (do  $-160^{\circ}\text{C}$ ) [7]. Zabieg wykonywany jest w kriokomorze. Czas przebywania pacjenta wynosi początkowo kilkanaście sekund i jest stopniowo wydłużany. Zabieg ma na celu oziębienie organizmu, w tym działanie przeciwbólowe przez zwolnienie przewodnictwa nerwowo-mięśniowego. Fizjologicznie w pierwszej fazie działania bardzo niskich temperatur następuje skurcz obwodowych naczyń krwionośnych i mięśni oraz spowolnienie przepływu krwi i przemiany materii. Z kolei w fazie drugiej występuje reakcja gwałtownego rozszerzenia naczyń krwionośnych i zwiększenia przepływu krwi. Skutkiem tego jest zwiększony dopływ do komórek składników odżywczych i tlenu, a także mediatorów przeciwzapalnych [8]. Stwarza to dogodne warunki do pracy mięśni i ułatwia następnie stosowanie kinezyterapii. Krioterapię stosuje się w takich zespołach bólowych, jak odruchowa i ośrodkowa spastyczność mięśni, w młodzieńczym przewlekłym zapaleniu stawów, łuszczykowym zapaleniu stawów, zeszywniającym

zapaleniu stawów kręgosłupa, zmianach zapalnych stawów o podłożu metabolicznym oraz w rehabilitacji zespołów neurologicznych. Krioterapia ogólnoustrojowa w przeciwieństwie do innych metod krioterapii jest jednak przeciwwskazana u pacjentów z chorobami nowotworowymi i pacjentów ze schyłkową niewydolnością narządów w chorobach skrajnie zagrażających życiu.

U pacjentów ze schyłkowymi chorobami zagrażającymi życiu w wybranych przypadkach zastosowanie mają zabiegi destrukcji tkanek – kriolezji i krioblacji.

## KRIODESTRUKCJA

Kriolezja jest techniką zabiegową, w której mrożenia i destrukcji tkanek dokonuje się za pomocą aplikatora, czyli sondy, umiejscowionego bezpośrednio w okolicy patologicznej zmiany. W medycynie bólu kriolezja jest metodą interwencyjnego leczenia bólu. Temperatura sięga  $-80^{\circ}\text{C}$  i zastosowana w pobliżu nerwów skutkuje blokadą przewodnictwa. Zabieg ten nie powoduje zniszczenia nerwu, blokada jest odwracalna. Kriolezja przez lokalne zamrożenie nerwu powoduje zwolnienie lub zahamowanie przewodzenia bodźców przez tkankę nerwową i zmniejszenie sygnałów bólowych. Efekt przeciwbólowy trwa od kilku tygodni do kilku miesięcy. W przypadku mrożenia innych niż nerwy tkanek dochodzi do ablacji i zniszczenia wymrożonej struktury. Metoda ta jest również wykorzystywana m.in. do leczenia guzów, tkanek i patologicznych zmian [9].

Skuteczność kriolezji zależy od właściwej identyfikacji przyczyny bólu, jego lokalizacji, od rozmiaru sondy, odpowiedniego czasu zabiegu, właściwości tkanki nerwowej i techniki zabiegu [9].

Zabiegi kriodestrukcji stosuje się zarówno w leczeniu bólu przewlekłego, jak i w zabiegach chirurgicznych w ginekologii, okulistyce, laryngologii, dermatologii, chirurgii, a także w kardiologii podczas ablacji układu bodźco-przewodzącego serca. Medycyna paliatywna oraz medycyna bólu i onkologia są dziedzinami, w których krioblacja jest stosowana w patologicznych dolegliwościach bólowych w przypadku braku powodzenia innych metod neurodestrukcji. Innym zastosowaniem metody jest ablacja guzów przerzutowych do wątroby i tkanek miękkich. Poza medycyną bólu kriodestrukcja stosowana jest również w leczeniu zmian skórnych łagodnych i złośliwych, np. brodawek skórnych, raka skóry *in situ*, zmian powstałych na błonach śluzowych, np. leukoplakii i pachydermii, lub innych zmianach łagodnych i nowotworowych, również w obrębie jamy brzusznej, zwłaszcza wątroby. Stosuje się ją w likwidacji np. naczyńniaków. W kardiologii ma zastosowa-

nie w leczeniu przetrwałych zaburzeń rytmu serca, jako krioablacja układu bódźco-przewodzącego.

Interesujące jest, że w klinicznych badaniach eksperymentalnych prowadzi się obecnie zaawansowane badania terapii ablacyjnych, zarówno w leczeniu łagodnych zmian nowotworów piersi oraz inwazyjnego raka piersi, jak i przerzutach nowotworów do wątroby oraz w terapii przerzutów do innych narządów u pacjentów paliatywnych, np. guzach kości i w raku trzustki [10–12].

Zabieg krioablacji polega na wprowadzeniu aplikatora – sondy – w okolice chorej tkanki. Końcówka sondy jest precyzyjnie sterowana, pod kontrolą obrazu. Współcześnie stosuje się kontrolę ultrasonograficzną, rzadziej radiologiczną za pomocą fluoroskopii, ale również tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny. Ze względu na duże bezpieczeństwo tej metody w przypadku zmian powierzchniowych lub płytko położonych wykonuje się kriodestrukcję pod kontrolą wzroku w miejscu określonym anatomicznie podczas badania przedmiotowego. Dotyczy to zabiegów na skórze i tkance podskórnej. Zabiegi kriolezji wykonywane w celu leczenia bólu i destrukcji nerwów wymagają zwykle precyzyjnego określenia miejsca neurelizy i kontroli obrazu.

Technika zabiegu polega na zamrożeniu tkanki lub nerwu i wybiórczym niszczeniu niewielkich ognisk komórek, przy czym nie narusza się sąsiadujących zdrowych tkanek. Sposób osiągnięcia niskiej temperatury jest podobny jak w urządzeniach chłodniczych, jednak bardziej precyzyjny. Przez aplikator w układzie zamkniętym przepływa mieszanina gazów, która ulega rozprężeniu w końcówce cewnika, powodując oziębienie i odwracalne zamrożenie otaczających tkanek do  $-70^{\circ}\text{C}$  lub  $-80^{\circ}\text{C}$ . Procedura ta jest uznawana za bezpieczniejszą niż obarczone poważniejszymi objawami niepożądanymi neureliza chemiczna lub termiczna wysoką temperaturą. Przy użyciu krioablacji można również schłodzić tkankę, aby uzyskać stan hibernacji w celu sprawdzenia jej potencjalnego efektu. Zahibernowana tkanka ulega bez szkody rozmrożeniu.

W celu osiągnięcia trwałego efektu zabiegu kriodestrukcji zamrażanie i rozmrażanie powtarza się kilkakrotnie podczas tej samej sesji, co doprowadza do zamarzania komórek, pęknięcia błon biologicznych i w konsekwencji do destrukcji tkanki [9].

Obecnie stosowane sondy do kriolezji wykorzystują zjawisko oziębiania dławionego gazu. Sondy mają wbudowane dwa kanały różniące się średnicą, dzięki czemu gwałtowne rozprężanie gazu (dwutlenku węgla lub tlenu azotu) wydostającego się z przewodu o węższej średnicy w układzie zamkniętym odbiera ciepło z otoczenia, powodując spadek temperatury na końcówce sondy do ok.  $-80^{\circ}\text{C}$ , co uwidacznia się w uwodnionej tkance jako powstająca kula lodu i może być obserwowane w USG lub

RTG. Rozmiary pola chłodzenia zależą od średnicy sondy, czasu mrożenia i stopnia ukrwienia tkanki.

Szybki efekt blokowania przewodzenia impulsów we włóknach nerwowych jest podobny do działania lokalnego leku znieczulającego, natomiast długotrwały efekt przypisywany jest mikrokryształom, które uszkodzają unaczynienie nerwu, doprowadzając do endoneuralnego obrzęku z następczą martwicą komórek tkanki nerwowej. W metodzie kriolezji nerwów podczas mrożenia zachowane są w całości osłonki mielinowe, co pozwala na fizjologiczną regenerację nerwu po kilku do kilkunastu miesiącach [13].

Ze względu na czasowe wyłączenie przewodnictwa nerwowego kriolezję stosuje się w zakresie unerwienia dróg czuciowych. Jest najskuteczniejsza w zespołach bólowych pochodzących z małych, dobrze określonych generatorów bólu – najczęściej lokalnych uszkodzeń nerwów obwodowych [9].

## PODSTAWY FIZYCZNE MROŻENIA W APLIKATORACH

Efekt mrożenia w kriolezji uzyskuje się przez cyrkulację gazu wewnątrz sondy i szybką dekompresję tego gazu w układzie zamkniętym na dystalnym końcu sondy – tworzy się w ten sposób lodowa kula.

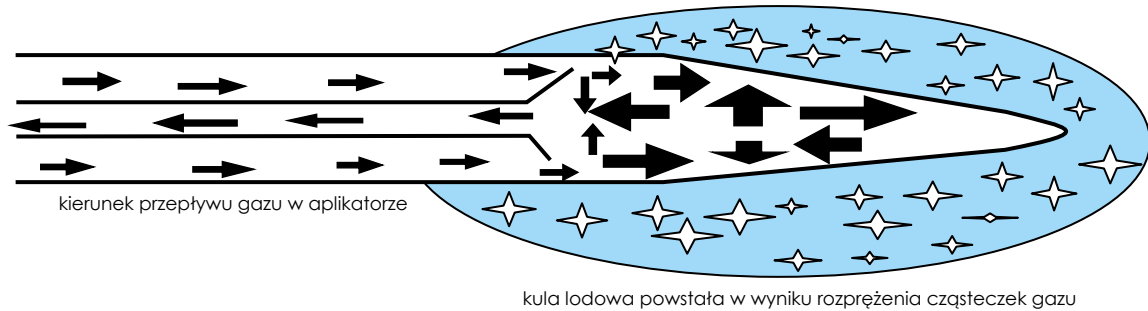
Zjawisko związane z tym efektem nazywane jest prawem Boyle’a-Mariotte’a. Ciekawostką z historii medycyny jest, że faktycznymi odkrywcami tego zjawiska byli lekarz Henry Power (1623–1668) i matematyk Richard Towneley (1629–1707). Prawo to dotyczy zachowania gazu doskonałego w przemianie izotermicznej. W dużym uproszczeniu można przyjąć, że w układzie zamkniętym przy spadku ciśnienia gazu następuje oziębianie, a przy wzroście ciśnienia – wzrost temperatury.

Dokładnie zjawisko zachodzące w aplikatorach do kriolezji opisuje prawo sformułowane w 1856 r., znane jako efekt Joule’a-Thomsona. Opisuje ono zmianę temperatury gazu rzeczywistego podczas jego izentalpowego rozprężania przez porowatą przegrodę (dławienie) z obszaru o wyższym ciśnieniu do obszaru o ciśnieniu niższym [1]. Ta przemiana jest rozprężeniem adiabatycznym gazu zachodzącym przez wąskie szczeliny i prowadzi do obniżenia jego temperatury zgodnie z pierwszą zasadą termodynamiki. Przebieg przemiany adiabatycznej określa prawo Poissona (rycina 1).

## MECHANIZMY PATOFIZJOLOGICZNE MROŻENIA TKANEK I ŚMIERCI KOMÓREK KRIOGENICZNYCH

Kriolezja, krioablacja indukują uszkodzenie komórek przez naprzemienne cykle zamrażania i roz-





Aplikatory – sondy – są zbudowane z kanalików o różnym świetle, którymi przepływa gaz i które ulegają zwężeniu, a następnie łączą się, tworząc wspólny minizbiornik pozwalający na rozprężenie gazu po uprzednim jego dławieniu. Obecnie w większości popularnych aparatów jako gazów używa się  $\text{CO}_2$  lub  $\text{N}_2\text{O}$ , które w odpowiednich warunkach fizycznych są kriogenami. Rozprężenie adyabatyczne, w którym gaz wykonuje pracę zewnętrzną kosztem swojej energii wewnętrznej, powoduje spadek ciśnienia i efekt mrożenia na końcu sondy.

**Rycina 1.** Schemat budowy aplikatora do zabiegu kriolezji. Na rycinie pokazany jest przepływ gazu wewnątrz sondy oraz powstająca na końcówce aplikatora – w wyniku efektu Joule'a-Thomsona – kula lodu

mrażania. Opisano cztery biologiczne mechanizmy uszkodzenia krioablacyjnego: bezpośrednie uszkodzenie komórek, uszkodzenie naczyń i niedokrwienie, apoptozę i następczą immunomodulację [2].

Rodzaj i zakres reakcji tkanek na krioablację zależy od intensywności mrożenia. Proces destrukcji jest w dużej mierze zależny od zastosowanego sposobu zamrażania oraz procesów rozmrażania i osiągniętej temperatury.

Całkowite uszkodzenia spowodowane przez mrożenie są wynikiem efektów bezpośrednich i pośrednich mrożenia. Zastosowanie mrożenia początkowo powoduje tworzenie się pozakomórkowych kryształków lodu. W wyniku przesunięcia osmotycznego woda przemieszcza się z przestrzeni wewnątrzkomórkowej do śródmiaższu, powodując odwodnienie i początkowe uszkodzenie komórek. Ten proces jest co najmniej częściowo odwracalny. Jeśli jednak zamrożenie nastąpi szybko, większość płynu pozostaje wewnątrz komórki, ponieważ istnieje niewystarczający czas na procesy osmotyczne, w wyniku czego powstają wewnątrzkomórkowe kryształy lodu. Mają one destrukcyjny wpływ zarówno na błony, jak i organelle komórkowe. Podczas rozmrażania woda przepływa z hipotonicznego śródmiaższu do komórek, co skutkuje dalszym uszkodzeniem oraz pękaniem błon. W efekcie w drugim cyklu zamrażania od tworzenia szczególnie śmiertelnych wewnątrzkomórkowych kryształków lodu zależy efekt destrukcji wewnątrzkomórkowej [2].

Kolejnym istotnym czynnikiem jest załamanie dopływu krwi z powodu uszkodzenia ściany naczynia w wyniku tworzenia się lodu w śródbłonku. Po rozmrożeniu uszkodzony śródbłonek wchodzi w kontakt z trombocytami, w wyniku czego powstaje miejscowa zakrzepica, a następnie miejscowe niedokrwienie. Również zwiększona przepuszczalność naczyń włosowatych wynikająca z uszkodzenia i miejscowego powstawania obrzęku potęguje miejscowe niedokrwienie [13].

Krioablacja powoduje uszkodzenie śródbłonka mikrokrążenia. Prowadzi to do agregacji płytek, mikrozakrzepicy i niedokrwienia. Zwężenie naczyń następuje również w odpowiedzi na spadek temperatury, powodując niedokrwinną śmierć tkanki, a następnie martwicę z powodu krzepnięcia wewnątrz-naczyniowego.

W efekcie w centralnej strefie zmiany krioablacyjnej w wyniku bezpośredniego uszkodzenia przez mrożenie i uszkodzenia naczyń występuje tzw. martwica krzepnięcia. Ponadto wykazano, że subtelne uszkodzenie kriogeniczne w strefie obwodowej guza może indukować apoptozę w sąsiadujących komórkach [2].

W badaniach eksperymentalnych histologicznych udowodniono, że terapeutyczne zamrożenie nerwów podczas kriolezji powoduje uszkodzenie nerwu II stopnia: występuje dezintegracja aksonów i osłonki mielinowej, zachowana jest integralność w obrębie (osłonka Keya-Retziusa) *perineurium* i *epineurium*. Odpowiada to uszkodzeniu typu *axonotmesis* wg Seddona (stopień II wg Sunderlanda). Istotne jest to, że nieuszkodzona pozostaje tkanka łączna wraz z proteinaми, kolagenem, jednocześnie zostaje zachowana integralność nerwu w obrębie śródnerwia i *endoneurium*. W środowisku pozostają również cytokiny oraz czynnik wzrostu nazywany promotorem regeneracji nerwu (*bone morphogenetic proteins* – BMP-6), które razem z nowymi cytokinami warunkują odbudowę nerwu wzdłuż osłonki Keya-Retziusa. Istnieje kilka skal stopniujących uszkodzenia nerwów. Historyczne porównanie dwóch z nich przedstawiono w tabeli 1. Z upływem czasu nerw poddany kriolezji ulega regeneracji wzdłuż naturalnego przebiegu osłonek nerwu. Jest to regeneracja strukturalna. Jego fizjologiczne funkcje powracają i wtedy występuje regeneracja czynnościowa. Dodatkowo po mrożeniu występuje efekt autoimmunologiczny oraz likwidacja patologicznych miejsc receptorowych, co przedłuża działanie analgetyczne [2].

**Tabela 1.** Klasyfikacja uszkodzeń nerwów obwodowych według Seddona i modyfikacji Sunderlanda. Zaznaczono stan neurodestrukcji i możliwej regeneracji po zastosowaniu mrożenia nerwów (porównanie własne na podstawie [14])

Skala Seddona	Klasyfikacja Sunderlanda
1. <i>Neurapraxia</i> : ucisk na nerw bez przzerwania ciągłości.	– stopień I – blok przewodzenia z powodu kompresji lub niedokrwienia przy zachowanej ciągłości nerwu, z ogniskową demielinizacją; powrót funkcji nerwu po 2–3 tygodniach; <i>neurapraxia</i>
2. <i>Axonoirmesis</i> : nerw nienaruszony, aksony przzerwane, nerwy mogą się zregenerować	– stopień II – uraz aksonu, bez zmian w tkance okołonerwowej; regeneracja nerwu z szybkością 1 mm/dzień; odpowiada <i>axonotmesis</i> Seddona; – stopień III – uszkodzenie <i>endoneurium</i> , bez zmian w <i>epiperineurium</i> , powrót funkcji zależy od włóknienia śródściłkowego
3. <i>Neuroirmesis</i> : przerwanie ciągłości nerwu powodujące jego porażenie	– stopień IV – uszkodzenie wszystkich ostonek z wyjątkiem <i>epineurium</i> ; zazwyczaj występuje powiększenie nerwu – stopień V – całkowite przerwanie ciągłości nerwu; odpowiada <i>neurotmesis</i> Seddona

## WSKAZANIA DO ZABIEGU

Zasadniczym wskazaniem do kriolezji są przewlekłe dolegliwości bólowe związane z uciskiem lub stanem zapalnym nerwów obwodowych. W praktyce najczęściej stosowana jest w leczeniu bólu w różnych postaciach neuropatii obwodowych, bólu w obrębie kończyny górnej w przebiegu zapalenia nerwu nadłopatkowego, a także w bólu w innych stanach związanych z zapaleniem nerwów obwodowych (zespół bolesnego barku, łokieć tenisisty i łokieć golfisty oraz tzw. ostrogi piętowe). Metoda ta ma też zastosowanie w bólach ściany klatki piersiowej związanych z różnymi zaburzeniami, takimi jak: nerwiaki po torakotomii, uporczywy ból po złamaniach żeber oraz nerwoból popółpaściowy w obrębie klatki piersiowej.

Stosuje się ją w bólach pleców i bólu kończyn dolnych w następstwie patologii stawów kręgosłupa lędźwiowego, rzekomej rwie kulszowej, bólach związanych z więzadłem międzykolcowym lub nerwem pośladkowym górnym, bólem stawu krzyżowo-biodrowego, nerwobólem nerwów pośladków.

Przeciwwskazaniami do zabiegu są: brak współpracy z pacjentem, gdyż konieczny jest dobry kontakt w czasie stymulacji i mrożenia, ciężkie koagulopatie, ciężkie zmiany infekcyjne. Przeciwwskazaniem stanowią również ciężkie choroby układu krążenia, ostre stany niedokrwienia mięśnia serca oraz mózgu. Uważa się, że jeśli w miejscu wkłucia aplikatora i wykonania kriolezji występują zmiany zapalne lub infekcyjne skóry, to zabieg powinien być przesunięty w czasie. Brak świadomej zgody pacjenta na zabieg

**Tabela 2.** Praktyczne wybrane wskazania i przeciwwskazania do zabiegów kriolezji wykonywanych w poradniach leczenia bólu, zebrane na podstawie przykładowych opisów [9, 15]

Wskazania	Przeciwwskazania
inwazyjne leczenie bólu nowotworowego	brak świadomej zgody pacjenta
neuralgia nerwu nadłopatkowego	brak współpracy z pacjentem
ból w zespole bolesnego barku, zespoły bólów przedramienia, entezopatie	zmiany infekcyjne skóry
ból klatki piersiowej po torakotomii, złamaniach żeber, mostka	ciężkie choroby układu krążenia
neuralgia z powodu nerwiaków nerwów obwodowych, ból ściany brzucha, neuralgia nerwu biodrowo-podbrzusznego, nerwu udowo-płciowego i nerwu pachwinowego	ostre stany niedokrwienia serca
bóle po półpaściu	stany niedokrwienia mózgu
inwazyjne leczenie bólu fantomowego, ból czaszkowo-twarzowy, neuralgie nerwów potylicznych, neuralgie w obrębie czaszki w zakresie unerwienia nerwu trójdzielnego	choroba zakrzepowo-zatorowa
bóle stawów u pacjentów wykluczonych z leczenia chirurgicznego	ciężkie koagulopatie, stosowanie antykoagulantów bez monitorowania układu krzepnięcia
ból kręgosłupa pochodzenia stawowego, bóle w obrębie kończyny dolnej, neuralgia nerwu skórno-bocznego uda, nerwu udowo-goleniowego, neuralgia gałązek nerwu kolanowego, ostroga piętowa	
bóle po operacjach przepukliny	
ból miednicy i krocza, neuralgia nerwu sromowego, kokcygodynia, neuralgia nerwów pośladkowych, neuropatia nerwów zastłonowych	

oraz brak współpracy są przeciwwskazaniem do zastosowania tej metody. Więcej wskazań praktycznych wymieniono w tabeli 2.

## PRZEPROWADZENIE ZABIEGU

Kriolezja nerwów w celu leczenia bólu powinna odbyć się po kwalifikacji. Destrukcję przeprowadza się po określeniu wskazań z wywiadu, badania przedmiotowego, analizie badań obrazowych oraz przede wszystkim po pozytywnym wyniku iniekcji diagnostycznej. Iniekcję kwalifikującą okolicy planowanego zabiegu wykonuje się zwykle z użyciem lokalnego anestetyku – tzw. blokada diagnostyczna. Ze względu na potencjalną małą inwazyjność metody przyjmuje się, że redukcja bólu o ponad 50% jest wskaźnikiem do zastosowania kriolezji.

Zabieg wykonywany jest w znieczuleniu miejscowym skóry. Wprowadzenie kriosondy, sondy mrożącej, może nastąpić przez nacięcie skóry lub otworem kaniuli dopasowanej do rozmiaru sondy. Sonda mrożąca wprowadzana jest pod kontrolą USG lub RTG (ramię C) tak, aby koniec znalazł się w bezpośrednim sąsiedztwie nerwu. Celem kriolezji jest wybiórcze uszkodzenie gałązki przewodzącej ból, stąd konieczność umieszczenia kriosondy nie dalej niż 3–5 mm od celu, zakładając, że średnica tworzącej się kuli lodowej osiąga zazwyczaj ok. 4–5 mm.

Po kontroli umieszczenia sondy w sąsiedztwie docelowego nerwu możliwe jest stymulowanie nerwu czuciowe i ruchowe, aby potwierdzić odległość nerwu od kriosondy. Im niższe napięcie stymulacyjne, tym bliżej nerwu znajduje się kriosonda.

Położenie nerwu stwierdza się stymulacją czuciową (100 Hz) i ruchową (2 Hz) w granicach 0,6–1,2 V, aby rozpoznać zbyt bliskie położenie względem nerwu ruchowego, co objawiałoby się bezwiednym ruchem ręki lub stopy.

Jeżeli podczas stymulacji czuciowej ból odczuwany przez pacjenta ma podobny charakter i topografię do bólu typowego dla pacjenta, uzyskuje się dodatkową informację diagnostyczną i pozytywny czynnik rokowniczy. Zazwyczaj (w czasie jednego zabiegu) przeprowadza się 2–3 cykle mrożenia, z odstępem pozwalającym na odmrożenie sondy.

Większość nerwów obwodowych jest dobrze dostępna dla kontroli USG i pozwala na bezpośrednie śledzenie powstającej kuli lodu. W zakresie kręgosłupa wystarczą kostne punkty odniesienia do lokalizacji gałązek stawowych, choć w przypadku nasilonych zmian zwyrodnieniowych i deformacji oraz po zabiegach neurochirurgicznych i ortopedycznych ich lokalizacja może być znacznie utrudniona lub wręcz niemożliwa z powodu występowania cieni akustycznych (artefaktów) tworzących się za sil-

nym echem z odbicia fali ultradźwiękowej od tkanki uwapnianej [9].

Podczas ablacji guzów i innych miękkich tkanek jedną lub więcej sond wprowadza się przezskórnie w środek zmiany, również zwykle pod kontrolą USG. Zaleca się, aby tworzenie kul lodowych obejmowało obszar przynajmniej o 1 cm większy niż rozmiar guza, aby zapewnić całkowitą ablację. Zakres rozmiarów kuli lodowej można ocenić za pomocą ultradźwięków, tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego (MRI). Podskórne wstrzyknięcie soli fizjologicznej jest niekiedy wymagane jako forma ochrony skóry. W szczególności kriobablacja zasadniczo nie wpływa na mięśnie, w tym np. na mięsień piersiowy. Miejscowe znieczulenie jest zwykle wystarczające do przeprowadzenia zabiegu w tym miejscu. Najczęściej stosuje się dwa cykle zamrażania i rozmrażania o różnych okresach trwania [1, 9].

W leczeniu bólu kriolezja tkanki nerwowej jest bezpiecznym zabiegiem, gdy wykonywana jest pod kontrolą USG oraz z zastosowaniem stymulacji diagnostycznej [16, 17]. Zamrożone włókna czuciowe tkanki nerwowej nie ulegają trwałemu uszkodzeniu. Jeśli jednak dojdzie do uszkodzenia nerwów ruchowych danego mięśnia, może dojść do jego niedowładu. Rzadkim skutkiem ubocznym kriolezji są infekcje w miejscu wkłucia, podrażnienia tkanki miękkiej, zbliznowacenia czy krwawienia.

## ZABIEGI KRIODESTRUKCJI W MEDYCYNIE PALIATYWNEJ

Krioblację stosuje się w celu kontrolowania bólu układu mięśniowo-szkieletowego w wielu przypadkach paliatywnych. Jest skuteczna w odniesieniu do szerokiego zakresu obszarów szkieletowych, w tym nerwów obwodowych i nerwów kręgosłupa, tak, że zarówno poprawę oceny bólu, jak i zmniejszenie bólu można uzyskać w ciągu zaledwie jednego tygodnia terapii [18]. Callstrom i wsp. zgłosili zmniejszenie bólu w skali wzrokowo-analogowej (*Visual Analogue Scale – VAS*) od 7,1/10 przed leczeniem do 4/10 po 4 tygodniach kriolezji [18]. Należy zaznaczyć, że efekty długoterminowe są zmienne. Niektóre badania wykazują poprawę w ciągu 6 miesięcy i dłużej [18], podczas gdy inni autorzy opisują nawrót bólu już po 3 miesiącach lub szybciej [19]. Środki wspomagające, takie jak selektywne blokowanie nerwów, mogą potęgować efekt krioterapii we wskazaniach paliatywnych [20].

Opisywane są korzystne skojarzenia krioblacji nerwów w przerzutach do kości z terapią bisfosfonianami, skutkujące zmniejszeniem bólu [21]. W przypadku dużych przerzutów do miednicy używano również zadowalającą kontrolę bólu po łączeniu metod krioblacji i cementoplastyki [22].

Dostępne jest liczne piśmiennictwo na temat zastosowania kriolezji w leczeniu bólu w zmianach kostnych, zarówno w pierwotnych guzach kości, jak i łagodnych zmianach, np. torbielach kości [23, 24]. Krioterapia okazała się również skuteczna w terapii łagodnych, lokalnie inwazyjnych guzów desmoidalnych, z dobrym odsetkiem odpowiedzi i progresją nowotworu od 0% do 4% w ciągu 2 lat po ablacji [25, 26]. Uważa się, że ablacja zmiany mniejszej niż 2 cm bez erozji korowej ma szczególnie korzystne rokowanie. W nielicznych badaniach wykazano, że przeżycie wolne od wznowy po roku od zabiegu zostało osiągnięte w 85% przypadków [27]. W rekomendacjach zaznacza się, że środki dodatkowe, takie jak osteoplastyka, mogą być konieczne niezależnie od wykonanej krioblacji.

Opisano zastosowanie krioterapii w leczeniu objawów nawrotu mięsaka zaotrzewnowego. Fan i wsp. wykazali znaczne zmniejszenie bólu – z 7,49/10 do 5,44/10 ( $p = 0,01$ ) w skali VAS – po krioterapii tego typu przypadków [28]. Powikłania występowały rzadko, z chwilową neuropatią, najczęściej w maksymalnie 6% przypadków, w zależności od położenia zmiany [29].

Krioblacja jest też stosowana w przypadku nieoperacyjnych guzów takich narządów, jak: gruczoł sutkowy, grasica, prostata, nerka, wątroba, oraz niektórych przerzutach [30].

W przypadku grasiczaka uciskającego tchawicę i powodującego kaszel, duszność oraz obrzęk twarzy uzyskano poprawę i satysfakcję pacjentki z leczenia po 2 tygodniach zastosowania kilku zabiegów kriolezji [31].

Ciekawym opisem zastosowania krioblacji jest artykuł z 2019 r., w którym przeprowadzono systematyczny przegląd literatury z baz danych PubMed, WOS i Scopus, aby zidentyfikować badania w języku angielskim dotyczące wyników krioblacji u pacjentów z rakiem piersi. Celem tego przeglądu była synteza zastosowań krioblacji jako metody ablacyjnego leczenia raka piersi na różnych etapach zaawansowania. Niektórzy autorzy stosowali krioblację u pacjentów z chorobą przerzutową, podczas gdy inni u pacjentów, którzy nie kwalifikowali się do operacji lub odmówili leczenia chirurgicznego. Opisano przypadki, w których krioblacja w paliatywnym leczeniu raka piersi w IV stopniu zaawansowania pozwalała w zadowalający sposób zmniejszyć ogniska nowotworu i towarzyszących mu dolegliwości [32, 33].

Krioblacja może indukować zarówno zwiększoną, jak i zmniejszoną odporność przeciwnowotworową. Koagulacyjna martwica komórek nowotworowych w centralnej strefie zmiany indukowanej przez krioblację może zoptymalizować prezentację antygenów specyficznych dla nowotworu układowi odpornościowemu, co powoduje aktywację i proliferację komórek T. W modelu mysim krioblacja spowodowała specyficzną dla nowotworu odpowiedź

komórek T w regionalnym węzle chłonny i zwiększyła aktywność komórek NK (*natural killer*) [34]. Natomiast niektóre komórki nowotworowe ulegają apoptozie w strefie obwodowej zmiany nowotworowej, mimo że zabieg mrożenia wykonany był w części centralnej.

Gdy komórki prezentujące antygen, takie jak komórki dendrytyczne i makrofagi, fagocytowe komórki nowotworowe po kriopoptozie, występują bez sygnałów, antygeny nowotworowe są prezentowane na cząsteczkach MHC klasy 1 bez jednoczesnej stymulacji komórek T. Umierające komórki w wyniku kriopoptozy mogą wydzielać cytokiny immunosupresyjne, m.in. interleukinę 10 i transformujący czynnik wzrostu  $\beta$ . To indukuje anergię i zahamowanie klonowania [34, 35]. Trudno jest zatem przewidzieć który efekt – immunostymulujący czy immunosupresyjny – ma większy wpływ. Krioblacja może wywołać korzystny efekt abscopalny, czyli korzystny efekt pozamiejscowy na odległe ogniska przerzutowe [36]. Efekt immunomodulujący wywołany przez krioblację doprowadził do badań analizujących krioblację w połączeniu z immunoterapią układową. Liang i wsp. badali kliniczne zalety krioblacji w połączeniu z terapią komórkami NK i trastuzumabem w nawracającym raku piersi HER2-dodatnim [37]. Terapia złożona z trzech kombinacji wykazała poprawę odsetka odpowiedzi nowotworu, zmniejszenie poziomu krążących komórek nowotworowych i markerów nowotworowych oraz dłuższe przeżycie bez progresji w porównaniu z samą krioblacją.

W badaniu pilotażowym przeprowadzonym w Memorial Sloan Kettering Cancer Center u pacjentów z rakiem piersi leczonych przedoperacyjną krioblacją guza i pojedynczą dawką ipilimumabu (przeciwciała anty-CTLA-4) [2] takie postępowanie okazało się bezpieczne i tolerowane i nie powodowało opóźnień w przeprowadzeniu wcześniej zaplanowanego zabiegu. Analizy eksploracyjne wykazały, że terapia skojarzona była związana z trwałym wzrostem obwodowym cytokin typu Th1, aktywowanych i proliferujących limfocytów T CD4+ i CD8+ oraz poproliferacyjnych komórek efektorowych T względem komórek regulatorowych T w obrębie guza. Wykazano także, że w porównaniu z monoterapią połączenie krioblacji i ipilimumabu wiązało się z silnym wzrostem ilościowym elementów morfotycznych krwi obwodowej i klonów limfocytów T wewnątrz guza po terapii [2].

## KIERUNKI ROZWOJU KRIOLEZJI

Obecnie kriolezja jest metodą inwazyjnej walki z bólem, w przyszłości może być jednak rozpozszechniona na takich oddziałach szpitalnych, jak:



neurochirurgia, ortopedia, laryngologia, torakochirurgia czy onkologia, gdyż jej skuteczność jest wysoka, cechuje ją mała liczba powikłań lub ich brak. Ciekawym zastosowaniem jest połączenie krioablacji z immunoterapią w chorobach onkologicznych, gdyż kriolezja może zwiększyć immunogenność. Potrzebne są dalsze badania kliniczne w tym zakresie [36]. Medycyna paliatywna jest dziedziną, w której zastosowanie kriolezji oraz krioablacji ze względu na prostotę metody, małe koszty zabiegu oraz znikomą liczbę działań ubocznych jest warte rozważenia.

Warte uwagi jest to, że zabiegi kriolezji mogą być wykorzystywane w szerszym zakresie w poradniach leczenia bólu przy oddziałach onkologicznych oraz w opiece paliatywnej. Skuteczne leczenie bólu nowotworowego wymaga postępowania zgodnego z wytycznymi leczenia bólu w chorobach nowotworowych, szczególnie adekwatnego zastosowania leków opioidowych i adjuwantowych. U pacjentów z chorobą nowotworową występują jednak współistniejące zespoły bólowe. Wykonanie zabiegów inwazyjnych może przynieść korzyść w postaci zmniejszenia bólu, bez radykalnego zwiększania dawki leków. U takich pacjentów wykonanie inwazyjnego zabiegu jest metodą z wyboru. Zabiegi kriolezji są jedną z alternatyw leczenia inwazyjnego, których zastosowanie ze względu na ich małą inwazyjność jest warte uwagi i rozpowszechnienia.

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

## PIŚMIENNICTWO

- Mahnken AH, König AM, Figiel JH. Current Technique and Application of Percutaneous Cryotherapy. *Rofo* 2018; 190: 836-846.
- Takada M, Toi M. Cryosurgery for primary breast cancers, its biological impact, and clinical outcomes. *Int J Clin Oncol* 2019; 24: 608-613.
- Arnott J. Practical illustrations of the remedial efficacy of a very low or anaesthetic temperature. I. In cancer. *Lancet* 1850; 2: 257-259.
- Pusey WA. The use of carbon dioxide snow in the treatment of nevi and other lesions of the skin. *J Am Med Assoc* 1907; 49: 1354-1356.
- Cooper IS, Lee A. Cryostatic congelation: a system for producing a limited controlled region of cooling or freezing of biologic tissues. *J Nerv Ment Dis* 1961; 133: 259-263.
- Torre D. Alternate cryogens for cryosurgery. *J Dermatol Surg* 1975; 1: 56-58.
- Braun KP, Brookman-Amissh S, Geissler K i wsp. Ganzkörperkryotherapie bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Eine prospektive Studie. *Medizinische Klinik* 2009; 104: 192-196.
- Haq A, Ribbans WJ, Baross AW. Enhancing the physiology and effectiveness of whole-body cryotherapy treatment for sports recovery by establishing an optimum protocol: a review of recent perspectives. *J Phys Med* 2018; 1: 41-52.
- Godek P. Kriolezja i termolezja w praktyce ortopedy – doświadczenia własne *Praktyczna Ortopedia i Traumatologia*; 20 lipca 2018, Nr 5.
- Xu KC, Niu LZ, He WB i wsp. Percutaneous cryosurgery for the treatment of hepatic colorectal metastases. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1430-1436.
- Kaufman CS, Littrup PJ, Freman-Gibb LA i wsp. Office-based cryoablation of breast fibroadenomas: 12-month follow-up. *J Am Coll Surg* 2004; 198: 914-923.
- Simmons RM, Ballman KV, Cox C i wsp. 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; 23: 2438-2445.
- Gage AA, Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology* 1998; 37: 171-186.
- Chhabra A, Ahlawat S, Belzberg A, Andreseik G. Peripheral nerve injury grading simplified on MR neurography: as referenced to Seddon and Sunderland classifications. *Indian J Radiol Imaging* 2014; 24: 217-224.
- Andrzej Kubler – AnalgoMed; dostępne na: <https://analgo-med.pl/jak-leczymy/kriolezja/>
- Pfleiderer SO, Freesmeyer MG, Marx C i wsp. Cryotherapy of breast cancer under ultrasound guidance: initial results and limitations. *Eur Radiol* 2002; 12: 3009-3014.
- Mauri G, Sconfienza LM, Pescatori LC i wsp. 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; 27: 3199-3210.
- Callstrom MR, Dupuy DE, Solomon SB i wsp. Percutaneous image-guided cryoablation of painful metastases involving bone: multicenter trial. *Cancer* 2013; 119: 1033-1041.
- Prologo JD, Passalacqua M, Patel I i wsp. Image-guided cryoablation for the treatment of painful musculoskeletal metastatic disease: a single-center experience. *Skeletal Radiol* 2014; 43: 1551-1559.
- Tomasian A, Wallace A, Northrup B i wsp. Spine cryoablation: pain palliation and local tumor control for vertebral metastases. *Am J Neuroradiol* 2016; 37: 189-195.
- Li F, Wang W, Li L i wsp. An effective therapy to painful bone metastases: cryoablation combined with zoledronic acid. *Pathol Oncol Res* 2014; 20: 885-891.
- Coupal TM, Pennycooke K, Mallinson PI i wsp. The hopeless case? Palliative cryoablation and cementoplasty procedures for palliation of large pelvic bone metastases. *Pain Physician* 2017; 20: E1053-E1061.
- Tsoumakidou G, Too CW, Garnon J i wsp. Treatment of a spinal aneurysmal bone cyst using combined image-guided cryoablation and cementoplasty. *Skeletal Radiol* 2015; 44: 285-289.
- Griauzde J, Gemmete JJ, Farley F. Successful treatment of a Musculoskeletal Tumor Society grade 3 aneurysmal bone cyst with N-butyl cyanoacrylate embolization and percutaneous cryoablation. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26: 905-909.
- Havez M, Lippa N, Al-Ammari S i wsp. Percutaneous image-guided cryoablation in inoperable extra-abdominal desmoid tumors: a study of tolerability and efficacy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37: 1500-1506.
- Schmitz JJ, Schmit GD, Atwell TD i wsp. Percutaneous cryoablation of extraabdominal desmoid tumors: a 10-year experience. *Am J Roentgenol* 2016; 207: 190-195.
- Deschamps F, Farouil G, Ternes N i wsp. Thermal ablation techniques: a curative treatment of bone metastases in selected patients? *Eur Radiol* 2014; 24: 1971-1980.
- Fan WZ, Niu LZ, Wang Y i wsp. Initial experience: alleviation of pain with percutaneous CT-guided cryoablation for recurrent retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *J Vasc Interv Radiol* 2016; 27: 1798-1805.

29. Tomasian A, Wallace A, Northrup B i wsp. Spine cryoablation: pain palliation and local tumor control for vertebral metastases. *Am J Neuroradiol* 2016; 37: 189-195.
30. Niu L, Zhou L, Xu K, Mu F. The role of cryosurgery in palliative care for cancer. *Ann Palliat Med* 2013; 2: 26-34.
31. Yamauchi Y, Izumi Y, Hashimoto K i wsp. Palliative percutaneous cryoablation in a patient with locally advanced invasive thymoma. *Eur Respir J* 2012; 39: 505-507.
32. Pusceddu C, Sotgia B, Amucano G i wsp. Breast cryoablation in patients with bone metastatic breast cancer. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25: 1225-1232.
33. Littrup PJ, Bang HJ, Currier BP i wsp. Soft-tissue cryoablation in diffuse locations: feasibility and intermediate term outcomes. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24: 1817-1825.
34. Wen J, Duan Y, Zou Y i wsp. Cryoablation induces necrosis and apoptosis in lung adenocarcinoma in mice. *Technol Cancer Res Treat* 2007; 6: 635-640.
35. Yang WL, Addona T, Nair DG i wsp. Apoptosis induced by cryo-injury in human colorectal cancer cells is associated with mitochondrial dysfunction. *Int J Cancer* 2003; 103: 360-369.
36. Abdo J, Cornell DL, Mittal SK, Agrawal DK. Immunotherapy plus cryotherapy: potential augmented abscopal effect for advanced cancers. *Front Oncol* 2018; 8: 85.
37. Liang S, Niu L, Xu K i wsp. Tumor cryoablation in combination with natural killer cells therapy and Herceptin in patients with HER2-overexpressing recurrent breast cancer. *Mol Immunol* 2017; 92: 45-53.