

CAPITOLO 2

CAMPI DI UTILIZZO DELLA CRIOTERAPIA IN ONCOLOGIA NON MUSCOLOSCELETRICA

Oltre ai suoi usi in oncologia ortopedica, che verranno discussi in dettaglio nei capitoli seguenti, la crioterapia può trovare impiego in numerosi rami della medicina e della chirurgia oncologica. Riportiamo di seguito un breve elenco dei principali campi di interesse oncologico non muscoloscheletrico per la crio-chirurgia moderna.

Tumori della pelle

I tumori della pelle sono stati a lungo il target principale della crio-chirurgia a causa della loro posizione superficiale e della facile accessibilità. Piccole lesioni cutanee possono essere facilmente gestite mediante crioterapia, utilizzando azoto liquido nebulizzato sotto forma di spray o inserito all'interno di una sonda metallica posta sopra il tumore. Sebbene la rimozione chirurgica rappresenti ancora il trattamento di scelta, la crioterapia è stata utilizzata con successo come alternativa alla chirurgia o, principalmente, come trattamento adiuvante dopo curettage. Quest'ultima combinazione, in particolare, ha un tasso di guarigione estremamente elevato che supera il 99% dei casi affetti da molte neoplasie benigne e maligne [20, 21].

Tumori renali

La resezione chirurgica rappresenta il gold standard per l'eradicazione dei tumori renali, indipendentemente dalla loro dimensione e posizione. Tuttavia, piccoli tumori in

pazienti selezionati sono stati trattati mediante crioablazione mediante tecniche percutanee o laparoscopiche. Questa strategia può essere adatta per i piccoli tumori (<4 cm), soprattutto se localizzati in posizioni difficili da raggiungere (quali la superficie posteriore del rene) sia con approcci chirurgici laparotomici o laparoscopici. Alcuni studi hanno confrontato la crioablazione con l'ablazione con radiofrequenza, rivelando risultati comparabili in termini di outcomes oncologici e tassi di complicanze [22-25].

Tumori epatici

I tumori epatici sono stati uno dei primi obiettivi della moderna crioterapia sugli organi addominali. Oggi la crio-chirurgia epatica viene generalmente eseguita con un approccio percutaneo sotto guida ecografica. Si ritiene che questa tecnica consenta buoni risultati oncologici associati a rischi di complicanze accettabili. I tassi di sopravvivenza della crioterapia e quelli della radiofrequenza (uno dei principali concorrenti in questo campo) sono nel complesso comparabili [26, 27].

Tumori del cavo orale e del tubo digerente

Nella cavità orale, la crio-chirurgia viene utilizzata con buoni risultati clinici per una varietà di malattie benigne, sebbene l'escissione e l'irradiazione rappresentino ancora i trattamenti di maggiore impiego.

Un altro sito anatomico nel tubo digerente in cui la crio-chirurgia ha trovato terreno fertile è l'esofago. L'uso endoscopico di spray criogenici ha trovato un uso relativamente ampio per le displasie della mucosa e i

tumori allo stadio iniziale. Benefici sono stati ottenuti in circa il 70% dei pazienti trattati [28-30].

Tumori al seno

Per decenni, l'uso della crioterapia è stato ampiamente descritto nel trattamento di carcinomi mammari localmente avanzati e/o diffusi. L'applicazione di temperature molto basse, sia con una crio-sonda che con uno spray, fornisce sollievo dal dolore, riduzione dell'ingombro volumetrico del tumore e può prolungare leggermente la sopravvivenza globale dei pazienti non operabili. Ultimamente, la crioterapia ha anche attirato l'interesse per il trattamento di piccoli tumori al seno in fase iniziale mediante approcci percutanei ecoguidati, portando a risultati incoraggianti in termini di sicurezza ed efficacia soprattutto in associazione alla resezione chirurgica [30-32].

Tumori della prostata

La medicina moderna offre diversi approcci terapeutici al carcinoma della prostata. Nonostante il ruolo di primo piano della prostatectomia radicale non sia oggetto di disputa, il trattamento crio-chirurgico ha avuto ampio utilizzo ed è stato riconosciuto come un'alternativa percorribile all'escissione radicale. In particolare, la crioterapia sta riscuotendo successo per l'ablazione locale delle lesioni focali al fine di consentire un trattamento non lesivo nei confronti dei nervi. Questa tecnica è generalmente vista come un compromesso tra i principali metodi di trattamento radicale, come la prostatectomia e la radioterapia, ed un approccio conservativo "wait and

see". Questa soluzione ha due principali limiti teorici. Il primo è rappresentato dalle ridotte dimensioni delle lesioni bersaglio, che rendono necessaria un'estrema precisione nel posizionamento delle sonde. Questo problema può essere ridotto al minimo eseguendo la procedura sotto guida ecografica o altra guida di imaging. Un'altra limitazione è causata dal fatto che, nonostante i crescenti sforzi nello screening e le innovazioni nella diagnostica per immagini, solo una piccola percentuale di tumori della prostata è sufficientemente localizzata al momento della diagnosi per prendere in considerazione una terapia focale. Ciò pone una seria limitazione alla percentuale di casi che possono essere adeguatamente trattati con la sola criochirurgia [33-37].

BIBLIOGRAFIA

1. Korpan NN. A history of cryosurgery: its development and future. *J Am Coll Surg*. 2007 Feb;204(2):314-24.
2. Breasted JH. *The Edwin Smith surgical papyrus*. Vol III. Chicago: University of Chicago, Oriental Institute Publications; 1930:72–73.
3. Dawber RPR. Cold kills! *Clin Exp Dermatol* 1988;13:137–150
4. Allan R, Malone J, Alexander J, Vorajee S, Ihsan M, Gregson W, Kwiecien S, Mawhinney C. Cold for centuries: a brief history of cryotherapies to improve health, injury and post-exercise recovery. *Eur J Appl Physiol*. 2022 May;122(5):1153-1162.
5. Remba SJ, Varon J, Rivera A, Sternbach GL. Dominique-Jean Larrey: the effects of therapeutic hypothermia and the first ambulance. *Resuscitation*. 2010 Mar;81(3):268-71.
6. Cooper SM, Dawber RP. The history of cryosurgery. *J R Soc Med*. 2001 Apr;94(4):196-201.
7. Arnott J. *On the Treatment of Cancer by the Regulated Application of an Anaesthetic Temperature*. London: Churchill, 1851.
8. Bird H. James Arnott, MD (Aberdeen), 1797-1883, a pioneer in refrigeration. *Anaesthesiology*. 1949; 4: 10-17

9. Gage AA. History of cryosurgery. *Semin Surg Oncol*. 1998 Mar;14(2):99-109.
10. Fay T. Early experiences with local and generalized refrigeration of the human brain. *J Neurosurg*. 1959; 16:239–259.
11. 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.
12. Cooper I. “Vital probe.” New York: Norton; 1981.
13. Cooper I. Cryogenic surgery of the basal ganglia. *JAMA* 1962; 181:600–605.
14. Cooper I, Stellar S: Cryogenic freezing of brain tumors for excision or destruction in situ. *J Neurosurg* 1963; 20:921–928.
15. Cooper I: Cryogenic surgery. A new method of destruction or extirpation of benign or malignant tumors. *N Engl J Med* 1963; 268:743–749.
16. Cooper I: Cryogenic surgery for cancer. *Fed Proc* 1965; 24:S237– S240
17. Kelman CD, Cooper IS: Cryosurgery of retinal detachment and other ocular conditions. *Eye Ear Nose Throat Mon* 1963; 42:42–46.
18. Hewitt PM, Zhao J, Akhter J, Morris DL. A comparative laboratory study of liquid nitrogen and argon gas cryosurgery systems. *Cryobiology*. 1997;35(4):303-308. doi:10.1006/cryo.1997.2039

19. Theodorescu D. Cancer cryotherapy: evolution and biology. *Rev Urol*. 2004;6 Suppl 4:S9-S19.
20. Smith V, Walton S. Treatment of facial basal cell carcinoma: A review. *J Skin Cancer*. 2011; 2011:1–7.
21. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2008; 159:35–48.
22. El Dib R, Touma NJ, Kapoor A. Cryoablation vs radiofrequency ablation for the treatment of renal cell carcinoma: A meta-analysis of case series studies. *BJU international*. 2012; 110:510–6.
23. Faddegon S, Cadeddu JA. Does renal mass ablation provide adequate long-term oncologic control? *Urol Clin North Am*. 2012; 39:181–90.
24. Duffey B, Nguyen V, Lund E, Koopmeiners JS, Hulbert J, Anderson JK. Intermediate-term outcomes after renal cryoablation: Results of a multi-institutional study. *J Endourol*. 2012; 26:15–20
25. Tanagho YS, Roytman TM, Bhayani SB, Kim EH, Benway BM, Gardner MW, et al. Laparoscopic cryoablation of renal masses: Single-center long-term experience. *Urology*. 2012; 80:307–14.
26. Bang HJ, Littrup PJ, Currier BP, Goodrich DJ, Aoun HD, Klein LC, et al. Percutaneous cryoablation of metastatic lesions from non-small-cell lung carcinoma: Initial survival, local control, and cost observations. *J Vasc Interv Radiol*. 2012; 23:761–9.

27. Sharma R, Wagner JL, Hwang RF. Ablative therapies of the breast. *Surg Oncol Clin N Am*. 2011; 20:317–39.
28. Greenwald BD, Dumot JA. Cryotherapy for barrett's esophagus and esophageal cancer. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011; 27:363–7.
29. Chennat J, Waxman I. Endoscopic treatment of barrett's esophagus: From metaplasia to intramucosal carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2010; 16:3780–5.
30. Baust JG, Gage AA, Bjerklund Johansen TE, Baust JM. Mechanisms of cryoablation: clinical consequences on malignant tumors. *Cryobiology*. 2014 Feb;68(1):1-11.
31. Littrup PJ, Jallad B, Chandiwala-Mody P, D'Agostini M, Adam BA, Bouwman D. Cryotherapy for breast cancer: A feasibility study without excision. *J Vasc Interv Radiol*. 2009; 20:1329–41.
32. Pfliederer SO, Marx C, Camara O, Gajda M, Kaiser WA. Ultrasound-guided, percutaneous cryotherapy of small (< or = 15 mm) breast cancers. *Invest Radiol*. 2005; 40:472–7.
33. Babaian RJ, Donnelly B, Bahn D, Baust JG, Dineen M, Ellis D, et al. Best practice statement on cryosurgery for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol*. 2008; 180:1993–2004.
34. Cohen JK, Miller RJ Jr, Ahmed S, Lotz MJ, Baust J. Ten-year biochemical disease control for patients with prostate cancer treated with cryosurgery as primary therapy. *Urology*. 2008; 71:515–8.

35. Bomers JG, Sedelaar JP, Barentsz JO, Futterer JJ. Mri-guided interventions for the treatment of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2012; 199:714–20.
36. Bozzini G, Colin P, Nevoux P, Villers A, Mordon S, Betrouni N. Focal therapy of prostate cancer: Energies and procedures. *Urol Oncol*. 2013; 31:155–67.
37. Onik G. The male lumpectomy: Rationale for a cancer targeted approach for prostate cryoablation. A review. *Technol Cancer Res Treat*. 2004; 3:365–70.