

Artículos de revisión

La crioablación: una alternativa en el tratamiento del cáncer mamario

Cryoablation: an Alternative in the Treatment of Breast Cancer

Elvia Paucar Cepeda¹  Mario David Pinta Riofrio¹  Catalina del Rosario Boada Zurita¹ 

¹ Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ambato, Ecuador

Cómo citar este artículo:

Paucar-Cepeda E, Pinta-Riofrio M, Boada-Zurita C. La crioablación: una alternativa en el tratamiento del cáncer mamario. **Revista Finlay** [revista en Internet]. 2023 [citado 2026 Feb 8]; 13(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1269>

Resumen

La crioablación es un tratamiento de crioterapia para tumores localizados en pulmones, mediastino, huesos, hígado, riñón, próstata y mama. Puede ser curativo o paliativo y se desarrolla de manera efectiva en la medicina moderna. Este tratamiento busca mitigar la quinta causa de muerte a nivel mundial, el cáncer de mama. La presente investigación es una revisión bibliográfica acerca de la crioablación percutánea como un método seguro que no involucra a otros órganos cercanos a la parte a intervenir. Es un procedimiento ambulatorio, con imagen guiada, mínima invasión, anestesia local y recuperación inmediata. Los resultados demuestran que es recomendable en pacientes de edad avanzada o que por su enfermedad tengan alto riesgo en cirugías y para cualquier paciente con el padecimiento referido. El objetivo del estudio es fundamentar teóricamente los beneficios de la crioterapia, medir y probar su eficacia, así como su tolerancia a largo y mediano plazo.

Palabras clave: crioablación, tratamiento, cáncer de mama, paliativo

Abstract

Cryoablation is a cryotherapy treatment for tumors located in the lungs, mediastinum, bones, liver, kidney, prostate, and breast. It can be curative or palliative and is effectively developed in modern medicine. It seeks to mitigate the fifth cause of death worldwide, breast cancer. The present investigation is a bibliographic review about percutaneous cryoablation as a safe method that does not involve other organs close to the part to be intervened. It is an outpatient procedure, with guided image, minimal invasion, local anesthesia and immediate recovery. The results show that it is recommended in elderly patients or those who are at high risk for surgery due to their disease and for any patient with the aforementioned condition. The objective of the study is to theoretically support the benefits of cryotherapy, measure and test its efficacy, as well as its tolerance in the long and medium term.

Key words: cryoablation, treatment, mammary gland cancer, palliative

Recibido: 2023-04-27 11:37:12

Aprobado: 2023-06-22 11:56:16

Correspondencia: Elvia Paucar Cepeda. Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Ambato. Ecuador.
elviapc47@uniandes.edu.ec

INTRODUCCIÓN

La crioablación es un avance terapéutico en la medicina a nivel mundial cuya técnica consiste en la eliminación de células cancerígenas de una manera óptima y efectiva sin afectar otros órganos. Este procedimiento ofrece un 100 % de seguridad, no requiere hospitalización y tiene un 95 % de satisfacción de los pacientes en cuanto a los resultados estéticos y funcionales obtenidos. La mayor ventaja de este procedimiento es que se efectúa mediante congelación de la parte afectada, y se demuestra la seguridad y eficacia de la crioterapia en el tratamiento de cáncer de mama; en tumores benignos de 5 mm su eliminación es completa, en los tumores malignos de 7 mm se logra la reducción de su tamaño y con posteriores aplicaciones de crioablación también se efectúa la eliminación total.⁽¹⁾

El uso del frío como herramienta terapéutica se remonta al tiempo de Hipócrates (460 - 377 a.n.e.) como mecanismo de alivio del dolor y como procedimiento antiinflamatorio. La crioablación se ha utilizado desde los egipcios para aliviar la inflamación y el dolor. James Arnott, un médico inglés, es conocido como el primer galeno en usar frío para destruir tejido enfermo (aplicación tópica). A finales del siglo XIX, el aire líquido también comenzó a utilizarse para tratar lesiones cutáneas. A principios del siglo XX se empezó a utilizar el CO₂ para reducir las cicatrices. En la década de los 50 se empezó a utilizar nitrógeno líquido (el tratamiento siguió limitándose a la piel) y en la década de los 60 se expandió su uso a otras localizaciones, como cáncer oral, enfermedades oftalmológicas, ginecológicas y cáncer de mama.⁽²⁾

En 1899 el Dr. Campbell White utilizó refrigerantes para tratar variadas condiciones como lupus eritematoso, herpes zóster, carcinomas y epitelomas. De Quervain trató con éxito en 1917 papilomas y cáncer de la vejiga. En 1913 el Dr. Irving Cooper desarrolló una sonda de nitrógeno líquido capaz de alcanzar temperatura de -196º C y lo utilizó en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y en el cáncer irresecable. En la actualidad, la crioterapia es una técnica desarrollada y aceptada para el tratamiento o coadyuvancia de tumores sólidos hepáticos, prostáticos, renales, etc.⁽²⁾

La crioablación es una técnica empleada en los últimos años por su efectividad. Para realizarla se utiliza frío extremo en la eliminación de tumores

o células cancerígenas, tanto malignas como benignas, mediante la introducción de una aguja hueca que se inserta en la glándula mamaria, en la que existe presencia de un tumor, con ayuda guiada de una ecografía, la aguja permite el paso del nitrógeno líquido que alcanza una temperatura de -170º C. No existe célula o tejido que resista una temperatura tan baja, por lo tanto, luego de la aplicación del nitrógeno se origina una capa de hielo alrededor del tumor encapsulándolo para, con posterioridad, ser absorbido por el cuerpo. Se está realizando de manera efectiva como alternativa a la cirugía convencional, técnica que está salvando muchas vidas. Este método es un procedimiento seguro y una encuesta demuestra un alto nivel de satisfacción por parte de los pacientes en cuanto a los resultados estéticos.⁽¹⁾

El uso de la crioterapia para tumores percutáneos se practica desde hace dos décadas. En la actualidad su uso se ha generalizado gracias al desarrollo de agujas más pequeñas que permiten que se reduzca su riesgo. Esta técnica es guiada por imágenes. La crioablación permite el tratamiento de tumores en pulmón, mediastino, hueso, hígado, riñón, próstata y mama. El alto índice de cáncer de mama lleva a realizar esta investigación en las glándulas mamarias, con el fin de recabar información para su uso seguro y difundir la utilización de esta técnica.

Este procedimiento se utiliza en países desarrollados como: Israel, Japón y España.⁽¹⁾ Madrid se ha convertido en el primer lugar de España en aplicar la crioterapia en el tratamiento del cáncer de mama, pues consiste en una técnica indolora que se prescribe a pacientes de edad avanzada con múltiples tumores de diversa naturaleza.

La *IceCure Medical* es una empresa biomédica israelí que desarrolla tecnología de congelación para tumores cancerígenos. Esta empresa anunció un acuerdo de distribución con la multinacional médica japonesa *Terumo Corporation* para comercializar un sistema de crioablación para el tratamiento de tumores malignos de mama en Japón y Singapur. Fundada en 2006, *IceCure* desarrolló un par de sistemas de crioablación para el tratamiento de tumores malignos y benignos utilizando nitrógeno líquido en circuito cerrado y congelar el tumor con una aguja desarrollada por la empresa.⁽³⁾ Además, la empresa afirma que el tejido sano permanece intacto.

El sistema de nitrógeno líquido *ProSenseTM* patentado de *IceCure* ha sido aprobado por la *Federal Drugs Administration* (FDA) (por sus siglas en inglés). El año pasado, *IceCure* informó altas tasas de éxito en los ensayos clínicos del sistema *IceSense3* en los Estados Unidos. Los médicos realizaron los procedimientos en 146 pacientes con cáncer de mama en estadio inicial, la mayoría de las cuales habían sido objeto de seguimiento durante casi dos años. La compañía indicó que una de cada 146 mujeres vio una recurrencia del cáncer. *IceCure* anuncia sus procedimientos como una alternativa no invasiva, segura y viable con respecto a la cirugía.⁽³⁾ Básicamente, se cubre la mama con una bola de hielo, explicó *Talit Bussi Tel-Tzure*, vicepresidente de desarrollo comercial y marketing global de *IceCure*, a *The Media Line* durante una demostración reciente. Ningún tejido puede sobrevivir a una temperatura tan baja. Una vez que el tejido esté muerto, se disolverá en el cuerpo en un proceso natural y será absorbido en un par de semanas. Uno de los principales beneficios de la terapia de crioablación es que se trata de un procedimiento mínimamente invasivo que se puede realizar en el consultorio de un médico o en un centro ambulatorio, sin necesidad de anestesia general. En cuanto al cáncer de mama, el proceso dura menos de una hora y no cambia el aspecto de la mama, a diferencia de las cirugías tradicionales como la lumpectomía.⁽⁴⁾

En Ecuador, la crioablación es una técnica que aún está en una etapa de experimentación, se utiliza en la medicina para eliminar el cáncer de mama, salvando muchas vidas. Este es un procedimiento seguro para tratar esta enfermedad mortal que afecta a cualquier persona sin importar el color de la piel, religión o diferencias políticas, ideologías, condición económica o social, edad, etc. Cualquier mujer puede formar parte de esta estadística. Según la Junta de Beneficencia de Guayaquil, esta nueva medida ya está en marcha con algunos pacientes.

Debido a las ventajas que ofrece este método de crioterapia y la posibilidad de ampliar su empleo se impone lograr una profunda comprensión acerca de la crioablación como alternativa en el tratamiento de cáncer de mama a partir de la revisión de datos teóricos. Para el logro de este objetivo se estableció como método una investigación de enfoque eminentemente cualitativo, apoyada en el análisis de fuentes bibliográficas de diversos autores. Para esta revisión bibliográfica se tuvo en cuenta el

método analítico/sintético. Durante el proceso se tuvo la oportunidad de realizar comparaciones con los resultados teóricos obtenidos de las fuentes bibliográficas para un mayor esclarecimiento, de manera que el estudio de la crioblación, como alternativa en tratamiento de cáncer mamario, tuvo como base varias fuentes para orientar el estudio. El empleo del método inductivo/deductivo tuvo como propósito utilizar argumentos en la interpretación de los resultados obtenidos, los cuales se formaron a partir de la información esencial derivada de las técnicas y herramientas de recolección de datos bibliográficos sobre la crioablación.⁽²⁾

El objetivo del estudio es fundamentar teóricamente los beneficios de la crioterapia, medir y probar su eficacia, así como su tolerancia a largo y mediano plazo.

DESARROLLO

La crioablación es una técnica terapéutica que utiliza temperaturas muy bajas para destruir células cancerígenas. La crioablación transcutánea se puede realizar bajo guía de imágenes, este sencillo procedimiento se realiza de forma ambulatoria con anestesia local y ha demostrado su eficacia en el tratamiento de lesiones mamarias benignas, como los fibroadenomas. Actualmente, su principal uso en lesiones mamarias malignas es para reducir el tamaño de la masa, en los casos en que la cirugía está contraindicada, sin embargo, se están investigando otros usos en la enfermedad mamaria maligna. La crioablación puede fortalecer la respuesta tumoral a la inmunoterapia. Asimismo, en un futuro próximo puede convertirse en una alternativa a la cirugía para el control local de las neoplasias en estadios iniciales.

El cáncer de mama es el más común entre las mujeres, excluyendo los cánceres de piel que no son melanomas, con más de dos millones de casos diagnosticados en todo el mundo cada año, según el Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer. De hecho, se estima que una de cada 8 mujeres estadounidenses desarrollará la enfermedad.⁽⁴⁾

Globalmente, existe un riesgo 1,5 a 3 veces superior al de la población normal para aquellas pacientes cuyo familiar de primer grado, hermana o madre, hayan padecido un cáncer de mama. La historia familiar es un factor de riesgo heterogéneo que depende del número de

familiares afectados, del número de familiares no afectados, de la edad al diagnóstico en los familiares y del grado de parentesco. Las pacientes con historia familiar positiva tienen un cierto incremento del riesgo, debido a factores genéticos aún no definidos, factores ambientales o a una combinación de ambos. La predisposición hereditaria ha de sospecharse, sobre todo, cuando una mujer padece cáncer de mama a edades tempranas, es decir, por debajo de los 45 años.

Los beneficios de la crioablación percutánea de tumores renales menores a 5 cm, representan una alternativa segura y efectiva al tratamiento quirúrgico, los procedimientos se realizan con guía de tomografía computarizada o con un angiógrafo, en condiciones estériles y bajo anestesia general, los pacientes son tratados en condiciones ambulatorias.⁽⁴⁾ La ablación cardíaca es un procedimiento que se utiliza para cerrar cicatrices en pequeñas zonas del corazón que pueden estar involucradas en sus problemas del

ritmo cardíaco. Esto puede evitar que las señales o los ritmos eléctricos anormales se muevan a través del corazón. Durante el procedimiento, se colocan pequeños alambres llamados electrodos dentro del corazón para medir la actividad eléctrica de este. Una vez que se encuentra el origen del problema, el tejido que lo está causando se destruye.⁽⁵⁾

La experiencia inicial con la crioterapia ha demostrado ser segura y eficaz en el tratamiento de cáncer de mama, con altas tasas de éxito inmediato y bajas tasas de complicaciones. En la reunión anual de la Sociedad Americana de Cirujanos de Mama del 2021, el Dr. Richard E. Fine⁽⁶⁾ presentó los resultados de su investigación y se pudo apreciar que 194 pacientes que se sometieron a la crioterapia según el protocolo tuvieron éxito. La edad promedio fue de 75 años (55 a 94 años).⁽⁷⁾ La longitud media de los tumores fue de 8,1 mm (rango 8 - 14,9 mm) y la anchura media fue de 7,4 mm (rango 2,8 - 14 mm). (Fig. 1).



Fig. 1. Resultados preliminares de investigación de la crioterapia en el tratamiento de cáncer de mama

Durante un seguimiento medio de 34,83 meses, la tasa de traumatismo craneoencefálico fue del 2,06 % (4/194 pacientes). Se informó que los eventos adversos relacionados con el dispositivo fueron leves en el 18,4 % y moderados en el 2,4 % de los pacientes. No se informaron eventos adversos graves relacionados con el dispositivo. Más del 95 % de pacientes y el 98 % de los médicos están satisfechos con los resultados.^(8,9,10,11,12,13)

En 22 pacientes (24 Ca, entre 5 - 60 mm, media 19 mm) no se detectó lesión residual en el primer control ni recidiva local en los siguientes controles ecográficos, entre 6 - 22 meses (media 16 meses). En 2 pacientes (2 Ca de 22, 18 mm) se detectó recidiva local (1) a los 16 meses del procedimiento y recidiva multifocal separada del lecho tratado (1) a los 18 meses. Las dos pacientes se trataron con nuevas crioablaciones. En 2 pacientes (2 CaM de 40 y 45mm) se detectaron lesiones residuales en el primer control que se trataron con nuevas CrUS (1 y 2 respectivamente). Durante los 24 meses del seguimiento, han fallecido 3 pacientes, 2 por metástasis a los 13 y 8 meses del procedimiento y 1 por COVID-19 a los 9 meses. Todos los pacientes toleraron bien el procedimiento, que fue de una duración media de 50 minutos y no hubo complicaciones graves.

Desde 2019 se trataron con crioablación 7 lesiones benignas y 9 malignas sin complicaciones significativas, consiguiendo excelentes resultados estéticos. La crioablación se ha incorporado al protocolo de la unidad de mama de la institución.^(12,13,14)

La crioablación es un tratamiento focal y tiene la ventaja de ahorrar tiempo en el tratamiento, por lo tanto, su uso principal es para tratar pacientes que no son considerados candidatos para una cirugía. La introducción de catéter con aguja hueca ha sido fundamental para el éxito de la crioablación porque proporciona una estadificación más precisa de la enfermedad en comparación con la imagen radiológica preoperatoria, permite monitorear con precisión el proceso de congelación y descongelación para que se pueda congelar todo tumor con un mayor margen del tejido.⁽⁷⁾

Los resultados de los primeros procedimientos de crioablación de fibroadenoma se conocieron en el 2005, año en el que se aprobó su comercialización en Europa. A pesar de ser una

"técnica joven" son cada vez más los centros que la utilizan, lo que se traduce en numerosas publicaciones que la referencian.⁽⁸⁾

En estudios recientes con crioablación de segunda generación, se reportó una incidencia muy variable de parálisis de nervio frénico entre 3,5 - 19,5 %. A pesar de que la lesión al nervio frénico es una complicación relativamente frecuente, su relevancia clínica es discutible ya que cerca del 90 % de los pacientes presentan una recuperación completa dentro del primer año de seguimiento, y únicamente el 3,5 % presenta síntomas atribuibles a la parálisis diafragmática.⁽⁷⁾

La crioablación estuvo asociada con un riesgo relativamente bajo de fibrilación auricular recurrente (0,75; 0,3 a 1,88; 0,538) y complicaciones mayores (0,46; 0,11 a 1,83; 0,269). Los porcentajes de recurrencia y de complicaciones mayores fueron comparables entre los dos procedimientos. La parálisis del nervio frénico derecho fue mayor en los pacientes con crioablación.⁽⁹⁾

El mecanismo de muerte celular y los tipos de dispositivos existentes en el mercado ilustran una técnica de procedimiento y evaluación de los resultados de imágenes de seguimiento esperados en el tratamiento del cáncer de mama primario.⁽¹⁰⁾ La escisión no quirúrgica del tumor primario se basa en su capacidad para eliminar las células cancerosas mediante la transferencia de energía térmica. La ablación por radiofrecuencia (RFA) (por sus siglas en inglés), el ultrasonido enfocado de alta intensidad (HIFU) (por sus siglas en inglés), la ablación por microondas (MWA) (por sus siglas en inglés) y la ablación por láser térmico intersticial (ILTA) (por sus siglas en inglés) aumentan la temperatura del tumor y el tejido circundante, la muerte celular y la desnaturización de proteínas. La crioablación es la mejor opción de todas las técnicas de ablación debido al cambio de fase durante la formación de hielo. Los bordes del hielo sólido de baja densidad son claramente visibles por muchos métodos de imagen, incluidos: el ultrasonido, la tomografía computarizada y la resonancia magnética. Las ventajas adicionales de la crioterapia sobre otros métodos incluyen: menos dolor, facilidad de anestesia local y potencial inmuno-estimulador a la respuesta a antígenos tumorales mejor conservados.

Cazzato y cols. incluyeron tumores de hasta

3 cm, incluido el carcinoma ductal, *in situ*, y el cáncer de mama triple negativo en pacientes posmenopáusicas, por descongelación para otros 13 pacientes. Hubo una muerte por infarto de miocardio y 5 recurrencias en poco tiempo, de las cuales 2 fueron triples negativas. También tenían 4 pacientes con tumores de alto grado y 2 con carcinoma lobulillar invasivo. Es posible que el perfil biológico tenga un alto riesgo de falla local fuera de control.⁽¹¹⁾ Alto costo, indicación de corriente limitada, tiempo de congelación más largo que con radiofrecuencia, aunque, para muchas lesiones grandes, varios tratamientos de refrigeración pueden funcionar al mismo tiempo para acortar la duración.⁽¹²⁾

CONCLUSIONES

La crioablación es un procedimiento muy eficaz, poco invasivo y con resultados estéticos prometedores, la crioablación por ultrasonido de un carcinoma de mama es una técnica muy bien tolerada, sin complicaciones graves. Es muy efectiva porque puede eliminar el cáncer por medio de la capacidad de absorción del cuerpo del paciente en un plazo de dos a tres semanas, sin necesidad de extirpar o invadir el miembro que contenga tumor/carcinoma con algún tipo de cirugía. Su empleo, menos invasivo y con mejores resultados que otras técnicas de crioterapia, la convierten en una alternativa a tener en cuenta para incluir en el tratamiento de diferentes cánceres con una alta tasa de incidencia como lo es el cáncer de mama.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses relacionados con el estudio.

Los roles de autoría:

1. Conceptualización: Elvia Paucar Cepeda.
2. Curación de datos: Elvia Paucar Cepeda, Mario David Pinta Riofrio.
3. Análisis formal: Catalina del Rosario Boada Zurita.
4. Adquisición de fondos: Esta investigación no contó con la adquisición de fondos.

5. Investigación: Elvia Paucar Cepeda, Mario David Pinta Riofrio.
6. Metodología: Mario David Pinta Riofrio.
7. Administración del proyecto: Elvia Paucar Cepeda.
8. Recursos: Catalina del Rosario Boada Zurita.
9. Software: Mario David Pinta Riofrio.
10. Supervisión: Catalina del Rosario Boada Zurita.
11. Validación: Catalina del Rosario Boada Zurita.
12. Visualización: Mario David Pinta Riofrio.
13. Redacción del borrador original: Elvia Paucar Cepeda, Mario David Pinta Riofrio, Catalina del Rosario Boada Zurita.
14. Redacción, revisión y edición: Elvia Paucar Cepeda, Mario David Pinta Riofrio, Catalina del Rosario Boada Zurita.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SESPM. Crioablación en el tratamiento del cáncer de mama en el Hospital La Paz[Internet]. Madrid:Fundación SESPM;2019[citado 27/8/2022]. Disponible en: <https://www.sespm.es/cryoablation-en-el-tratamiento-del-cancer-de-mama-en-el-hospital-la-paz/>.
2. Trejo GV. Indicaciones y experiencia en crioablación. An Radiol Méx[Internet]. 2011[citado 27/9/2022];10(3):[aprox. 6p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=31116>.
3. Peled E. Empresa israelí que congela tumores cancerosos iniciará tratamientos en hospital de Haifa[Internet]. Ciudad México:Enlace Judío;2018[citado 21/9/2022]. Disponible en: <https://www.enlacejudio.com/2018/08/21/empresa-israeli-que-congela-tumores-cancerosos-iniciar-a-tratamientos-en-hospital-de-haifa/>.
4. Erinjeri JP, Clark TW. Cryoablation: mechanism of action and devices. J Vasc Interv Radiol. 2010;21(8 Suppl.):S187-91.
5. Kwak K, Yu B, Lewandowski RJ, Kim DH. Recent progress in cryoablation cancer therapy and

- nanoparticles mediated cryoablation. *Theranostics.* 2022;12(5):2175-204. ct&pid=S1130-05582014000200005&lng=es&nrm=iso&tlang=es.
6. Takada M, Toi M. Cryosurgery for primary breast cancers, its biological impact, and clinical outcomes. *Int J Clin Oncol.* 2019;24(6):608-13.
7. González J, Levinstein M, Brugada P, González J, Levinstein M, Brugada P. Crioablación: aplicaciones clínicas en la electrofisiología cardiaca a partir de sus bases biofísicas. *Arch Cardiol Méx*[Internet]. 2016[citado 26/9/2022];86(1):[aprox. 9p.]. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1405-99402016000100041&lng=es&nrm=iso&tlang=es.
8. Graña L, Pérez T, Villares A, Vázquez M. Cryoablation of breast lesions: our experience. *Radiol.* 2022;64(Suppl. 1):49-53.
9. Acosta C, Lucio LE, Uribe A, Gómez B. Mucormicosis rinocerebral de origen dental: reporte de un caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Esp Cir Oral Max*[Internet]. 2014[citado 12/9/2022];36(2):[aprox. 5p.]. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1130-05582014000200005&lng=es&nrm=iso&tlang=es.
10. Ward RC, Lourenco AP, Mainiero MB. Ultrasound-Guided Breast Cancer Cryoablation. *Am J Roentgenol.* 2019;213(3):716-22.
11. Habrawi Z, Melkus MW, Khan S, Henderson J, Brandi L, Chu V, et al. Cryoablation: A promising non-operative therapy for low-risk breast cancer. *Am J Surg.* 2021;221(1):127-33.
12. Mahnken AH, König AM, Figiel JH. Current Technique and Application of Percutaneous Cryotherapy. *Rof.* 2018;190(9):836-46.
13. Fine RE, Gilmore RC, Dietz JR, Boolbol SK, Berry MP, Han LK, et al. Cryoablation Without Excision for Low-Risk Early-Stage Breast Cancer: 3-Year Interim Analysis of Ipsilateral Breast Tumor Recurrence in the ICE3 Trial. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(10):5525-34.
14. Sabel MS, Kaufman CS, Whitworth P, Chang H, Stocks LH, Simmons R, et al. Cryoablation of early-stage breast cancer: work-in-progress report of a multi-institutional trial. *Ann Surg Oncol.* 2004;11(5):542-9.