

Методы локальной деструкции новообразований в гепатопанкреатобилиарной хирургии *Local destruction of neoplasms in hepatopancreatobiliary surgery*

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

DOI: 10.16931/1995-5464.2018237-49

Криодеструкция при местнораспространенном раке поджелудочной железы

Ионкин Д.А.^{1*}, Карельская Н.А.¹, Степанова Ю.А.^{1, 2},
Земсков В.М.¹, Козлова М.Н.¹, Жаворонкова О.А.¹, Чжао А.В.¹

¹ ГБУ “НМИЦ хирургии имени А.В. Вишневского” Минздрава России, Москва; 117997, г. Москва,
ул. Б. Серпуховская, д. 27, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Российская Федерация

Цель. Улучшить качество и увеличить продолжительность жизни больных местнораспространенным раком поджелудочной железы.

Материал и методы. С 2012 г. криодеструкция лапаротомным доступом была выполнена 36 больным местнораспространенным раком поджелудочной железы. Мужчин было 14 (38,9%), женщин — 22 (61,1%), средний возраст больных — $58 \pm 6,8$ года. Размер опухолей поджелудочной железы варьировал от 4 до 10 см. Применялись отечественные установки “Крио-МТ”, “КРИО-01” (ЕЛАМЕД), криоаппликаторы 2–5 см. Целевая температура составляла -186°C , время экспозиции — 3–5 мин. Число сеансов зависело от размера опухоли и варьировало от 1 до 5 (в среднем 2,4). Локальная криодеструкция была дополнена формированием обходных анастомозов в 18 (50%) наблюдениях. Всем больным в дальнейшем проведена адъювантная химиотерапия, в 10 наблюдениях дополненная регионарной химиоэмболизацией.

Результаты. Летальных исходов во время криодеструкции и в послеоперационном периоде не было. В ближайшем послеоперационном периоде осложнения отмечены у 14 (38,8%) больных, тяжелые осложнения — у 13,6%. После криодеструкции происходило полное исчезновение болевого синдрома (39,2%) либо значительное его уменьшение (41,6%). Выживаемость больных через 6, 12, 24, 36 мес составила соответственно 92, 84, 48 и 14%, медиана выживаемости — 18,2 мес.

Заключение. Криодеструкция при местнораспространенном раке поджелудочной железы является вмешательством, в значительной степени улучшающим качество жизни онкологических пациентов, в первую очередь за счет уменьшения болевого синдрома. В сочетании с химиотерапевтическим лечением отмечено и некоторое увеличение выживаемости.

Ключевые слова: поджелудочная железа, рак, криохирургия, криодеструкция, осложнения, отдаленные результаты.

Ссылка для цитирования: Ионкин Д.А., Карельская Н.А., Степанова Ю.А., Земсков В.М., Козлова М.Н., Жаворонкова О.А., Чжао А.В. Криодеструкция при местнораспространенном раке поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2018; 23 (2): 37–49. DOI: 10.16931/1995-5464.2018237-49.

Явные и потенциальные конфликты интересов, связанные с публикацией настоящей статьи, отсутствуют.

Cryoablation for locally advanced pancreatic cancer

Ionkin D.A.^{1*}, Karelskaya N.A.¹, Stepanova Yu.A.^{1, 2},
Zemskov V.M.¹, Kozlova M.N.¹, Zhavoronkova O.A.¹, Chzhao A.V.¹

¹ Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow; 27, Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 117997, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University of Healthcare Ministry of the Russian Federation;
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

Aim. To improve quality and duration of life in patients with locally advanced pancreatic cancer.

Material and methods. Cryosurgery through laparotomy has been performed in 36 patients with locally advanced pancreatic cancer since 2012. There were 14 (38.9%) men and 22 (61.1%) women (mean age 58 ± 6.8 years). Dimensions of pancreatic tumors were from 4 to 10 cm. Domestic devices “CRYO-MT”, “CRYO-01”, “ELAMED” and cryoapplicators with a diameter 2–5 cm were applied. Target temperature was about -186°C , time of exposure — 3–5 min. There were 1–5 sessions of cryoablation (mean 2.4) and their number depended on tumor dimensions. Local cryodestruction was supplemented by bypass anastomoses in 18 patients (50%). All patients subsequently

underwent adjuvant chemotherapy with additional regional chemoembolization in 10 of them.

Results. There were no lethal outcomes during cryodestruction and in postoperative period. Early postoperative complications occurred in 14 (38.8%) patients, severe complications – in 13.6%. Cryodestruction was followed by complete regression (39.2%) or significant improvement (41.6%) of pain syndrome. 6-, 12-, 24- and 36-month survival was 92%, 84%, 48% and 14%, respectively. Median survival was 18.2 months.

Conclusion. Cryodestruction is able to improve patients' quality of life due to reduced pain syndrome in case of locally advanced pancreatic cancer. Certain increase of survival was observed in additional chemotherapy.

Keywords: *pancreas, cancer, cryosurgery, cryodestruction, complications, long-term results.*

For citation: Ionkin D.A., Karelskaya N.A., Stepanova Yu.A., Zemskov V.M., Kozlova M.N., Zhavoronkova O.A., Chzhao A.V. Cryoablation for locally advanced pancreatic cancer. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery.* 2018; 23 (2): 37–49. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.2018237-49.

There is no conflict of interests.

● Введение

Рак поджелудочной железы (ПЖ) в последние годы становится лидирующим онкологическим заболеванием в большинстве индустриально развитых стран, в том числе и в России. В настоящее время, по данным Международного агентства по изучению рака при ВОЗ, рак ПЖ занимает 13-е место в структуре онкологических заболеваний и 4-е – в структуре причин смертности. Ежегодно регистрируют более 230 тыс. новых заболевших. При этом пятилетняя выживаемость не превышает 1–5% и является наиболее низкой среди онкологических заболеваний [1–3].

Наряду с ростом диагностических возможностей, совершенствованием техники хирургических вмешательств и интенсивной терапии не удается добиться кардинального улучшения исходов заболевания.

Согласно данным ВОЗ, протоковая аденокарцинома составляет 90% наблюдений рака ПЖ; 75% опухолей локализируются в головке ПЖ, 15–20% – в теле и 5–10% – в хвосте [1]. На момент выявления заболевания порядка 80% пациентов имеют локорегионарные и отдаленные метастазы и не подлежат хирургическому лечению [2]. Единственным радикальным методом лечения больных раком ПЖ остается хирургический. Актуальным является вопрос расширенных вмешательств с резекцией сосудов. По данным большинства авторов, резекция воротной и верхней брыжеечной вен при различных видах резекции ПЖ с целью достижения резекции R0 сопровождается удовлетворительной трехлетней, а порой и пятилетней выживаемостью и является целесообразной [3–6]. Однако вопрос артериальной резекции остается открытым.

Пока еще остается нерешенной проблема диагностики сосудистой инвазии при местнораспространенном раке ПЖ [4–6]. Данные лучевых методов исследования не всегда коррелируют с интраоперационными и патоморфологическими находками, ввиду чего опухоль может быть признана нерезектабельной при истинной ее резектабельности, а пациент – не получить необходимое ему радикальное лечение.

При обсуждении рака ПЖ следует подчеркнуть важность терапии боли. Болевой синдром при злокачественных опухолях ПЖ обусловлен несколькими причинами, и в первую очередь – опухолевой компрессией, инфильтрацией и деструкцией нервных окончаний ПЖ и сплетений брюшинной клетчатки [3, 4]. Болевой синдром часто является наиболее тяжелым и изнуряющим проявлением заболевания. При этом медикаментозная терапия, как правило, оказывается недостаточно эффективной [4–6].

Современная криомедицина по праву относится к самым высокотехнологичным видам медицинской помощи [7, 8]. С каждым годом она завоевывает все большую популярность, особенно среди абдоминальных хирургов и онкологов [8]. По мере того как расширяется понимание специфики процесса замораживания живых тканей и совершенствуются методы инструментального контроля, криохирургию постепенно внедряют в различные сферы медицины [7, 9–11]. Постепенно криометоды нашли широкое применение в лечении онкологических заболеваний [7, 8, 11–13]. Ряд авторов рекомендуют применение криодеструкции как паллиативного метода при раке ПЖ для устранения болевого синдрома, а также уменьшения темпов роста новообразований при местнораспространенных опухолях [10, 11].

Традиционные операции по поводу злокачественных новообразований ПЖ могут сопровождаться большим объемом интраоперационной кровопотери, высокой частотой послеоперационных осложнений и летальностью, при этом качество жизни пациентов значимо не улучшается. Кроме того, у большинства таких больных после хирургического лечения диагностируют новые опухоли. Значительная доля больных раком ПЖ не подлежит радикальному лечению [11]. Все это заставляет оптимизировать комбинированное лечение. Большое значение приобретают новые методы локальной деструкции [12–14].

На современном этапе оптимальный метод локальной деструкции при раке ПЖ должен удовлетворять следующим требованиям [12–14]:

обеспечивать разрушение опухоли в пределах здоровых тканей, вызывать минимальное системное токсическое воздействие, быть малотравматичным, обладать возможностью неоднократного применения. Криодеструкция (КД), вероятно, в большой степени соответствует этим требованиям [15–20]. К преимуществам КД относят [12, 18] малую травматичность, аблационность, стимуляцию репаративных процессов, анальгезирующий эффект и местное гемостатическое действие, возможность применения для лечения рака различных органов, компактность оборудования.

Криовоздействие как современный метод локальной деструкции может быть применен широкому контингенту больных нерезектабельным местнораспространенным раком ПЖ, а по результатам воздействия в ряде ситуаций даже может конкурировать с оперативными резекционными вмешательствами [14].

● Материал и методы

В Институте хирургии им. А.В. Вишневского с 2012 г. КД лапаротомным доступом выполнена 36 больным местнораспространенным раком ПЖ (МРР ПЖ). Мужчин было 14 (38,9%), женщин – 22 (61,1%). Средний возраст пациентов составил $58 \pm 6,8$ года. Размер опухоли варьировал от 4 до 10 см. Для КД применяли отечественные установки “Крио-МТ”, созданные в ЗАО “ИК Биомедстандарт”, “КРИО-01” (ЕЛАМЕД), криоаппликаторы 2–5 см. Целевая температура составляла -186°C , время экспозиции – от 3 до 5 мин. Число сеансов зависело от размера опухоли и составило от 1 до 5 (в среднем 2,4). В последние годы успешно применяем пористо-проницаемые аппликаторы из никелида титана (Томск).

Показания к проведению криодеструкции [18] – нерезектабельная опухоль ПЖ, вовлечение непарных висцеральных магистральных артерий в опухоль, выраженный болевой синдром, общие противопоказания к проведению “большой” операции. Противопоказания к проведению криодеструкции [18] – прорастание полого органа на значительном протяжении; отдаленные метастазы.

Использовали критерии нерезектабельности МРР ПЖ NCCN Guidelines Ver. 1.2016 Pancreatic Adenocarcinoma (вовлечение магистральных артерий и вен, наличие метастазов) [19]. В настоящее время МРР ПЖ представлен двумя типами – погранично-резектабельным и нерезектабельным, которые характеризуются той или иной степенью вовлечения в опухоль сосудистых структур, а именно чревного ствола, верхней брыжеечной артерии, печеночной артерии, воротной и верхней брыжеечной вен, а также возможностью их реконструкции.

Решение о варианте обследования и резектабельности следует принимать мультидисциплинарной командой в стационаре, в котором выполняют большой объем вмешательств при раке ПЖ (не менее 20 панкреатодуоденальных резекций в год). В нашем центре резектабельность опухоли в каждом конкретном наблюдении обсуждают на конференции отдела абдоминальной хирургии с привлечением специалистов лучевой диагностики, онкологов. Окончательно возможность резекции ПЖ определяют во время вмешательства консилиумом по результатам ревизии и интраоперационного УЗИ.

Необходимо отметить, что до настоящего момента в литературе нет единого мнения относительно определения самого понятия “МРР ПЖ” [4, 7, 13].

Процедуру КД выполняли в соответствии с разработанным лечебным протоколом и целью вмешательства.

Способ проведения однократного замораживания опухолевой ткани во время радикальных криохирургических вмешательств в настоящее время практически не используется. По данным А. Gage и соавт. (1985), повреждение клеток имеет место на протяжении всего цикла замораживания–оттаивания и поэтому рекомендуется проведение двойной заморозки [21]. При повторном замораживании происходит увеличение диаметра ледяного шара от $4,7 \pm 1,9$ до $6,1 \pm 0,8$ мм ($p < 0,05$). При этом второй цикл замораживания характеризуется большей скоростью нарастания ледяного шара вследствие уже пониженной температуры тканей в зоне вмешательства. Следует учитывать, что если при первой заморозке удастся достичь полного охвата формирующимся ледяным шаром опухоли без промораживания близлежащих здоровых тканей, то при проведении повторного цикла формирование ледяного шара большего объема может вызвать избыточное охлаждение окружающих тканей, что негативно повлияет на исход лечения.

При КД опухоли большого размера следует выполнять последовательные воздействия из разных точек с использованием техники “олимпийских колец” или “перекрещивающихся сфер”. Воздействие необходимо начинать с дистального полюса, постепенно перемещая криоинструмент к проксимальному полюсу опухоли. Допустимо введение в опухоль нескольких криоинструментов из разных точек с последовательным замораживанием различных участков опухоли [7, 22]. Повысить цитодеструктивный эффект низкой температуры можно путем временного прекращения кровотока пережатием питающих сосудов во время операции, эмболизацией или баллонной окклюзией [14, 15, 22].

Ранее проведенные исследования показали, что добиться эффекта КД опухоли ПЖ и привле-

жащих к ней тканей возможно лишь при не менее чем трехкратном воздействии температурой -180°C с соблюдением принципа “быстрая заморозка — медленное оттаивание” с экспозицией криовоздействия не менее 5 мин при условии попадания опухолевой массы в зону глубокой заморозки [7–9, 14, 18]. Близкое расположение магистральных сосудов к зоне деструкции не является противопоказанием к проведению КД.

Следует отметить, что большинство исследователей отмечают значительный анальгезирующий эффект криовоздействия. По данным ряда авторов [7, 8, 18], после криодеструкции опухоли ПЖ полное исчезновение боли было достигнуто у 54,6% больных, уменьшение интенсивности боли — у 38,6%. Как известно, иннервация ПЖ осуществляется крупными нервными стволами, исходящими из солнечного, селезеночного, верхнего брыжеечного и левого почечного сплетения, а также более мелких собственных нервов, которые располагаются в основном в области головки. Число нервов прогрессивно уменьшается по направлению к хвосту. В междольковой соединительной ткани имеются осумкованные чувствительные тельца типа Фатер–Пачини, или так называемые интрамуральные нервные окончания, наличие которых имеет большое значение в развитии болевого синдрома при хроническом панкреатите. При разработке криохирургических вмешательств на ПЖ была определена ключевая точка, криовоздействие в которой привело бы к развитию дегенеративных и деструктивных изменений в наибольшем числе нервных элементов. Такой зоной стала область перехода головки ПЖ в тело [9, 13]. Криовоздействие в этой точке позволяет осуществить частичную холодовую денервацию ПЖ при полном сохранении иннервации желудка, двенадцатиперстной кишки, внепеченочных желчных протоков. Кроме того, в отличие от разработанных ранее способов механической денервации (маргинальная невротомия) криодеструкция позволяет воздействовать на максимальное число собственных нервных проводников и интрамуральных нервных окончаний, что имеет большое значение для получения хорошего терапевтического эффекта, а именно для устранения болевого синдрома [7, 9, 23].

Считаем обязательным применение интраоперационного УЗИ (ИОУЗИ) во время КД. Ультразвуковая аппаратура оснащена интраоперационными линейными датчиками I- и T-образной формы мощностью 5 МГц. При ИОУЗИ определяли центр опухоли и непосредственно в его проекции устанавливали криогенный аппликатор. Перед криогенной деструкцией новообразования ПЖ в обязательном порядке производили исследование печени для обнаружения метастазов. Применение ИОУЗИ позволило

избежать возможных травм здоровых органов и сосудов и в то же время правильно оценить полноту деструкции патологически измененных тканей [14, 23].

Способ выполнения КД у всех больных, независимо от места локализации опухоли в ПЖ, существенных отличий не имел. После верхне-срединной лапаротомии, вскрытия сальниковой сумки, освобождения передней поверхности новообразования накладывали аппликатор криохирургической установки таким образом, чтобы охлаждающая поверхность плотно прилегала к органу. Следует отметить, что криодеструкция требует достаточного доступа к ПЖ. Крайне важна определенная маневренность криоинструмента в операционном поле, что требует от хирургов обеспечения предельной подвижности органа, т.е. значительной мобилизации ПЖ. Этапы КД представлены на рис. 1. Криогенный аппликатор подбирали в зависимости от размера и формы опухоли с учетом предполагавшейся зоны деструкции. В течение 3–5 мин температуру аппликатора уменьшали до заданной (обычно -180 — -187°C) и фиксировали ее на 1–7 мин. Затем аппликатор отогревали, снимали от опухоли ткани. Дальнейший отогрев зоны деструкции происходил самопроизвольно. Если объем оперативного вмешательства ограничивался криогенной деструкцией, то подвели к месту деструкции дренажную трубку, после чего послойно ушивали брюшную полость. Если требовались дополнительные хирургические вмешательства, сразу после снятия криохирургического аппликатора с поверхности опухоли ее укрывали салфеткой (чтобы предотвратить примерзание окружающих тканей, особенно кишечника к мерзлому опухолевому конгломерату) и формировали необходимые билиодигестивные и гастроэнтероанастомозы, что было выполнено в 18 (50%) наблюдениях. За время создания анастомозов происходил полный отогрев зоны деструкции, после чего устанавливали дренажи к месту деструкции и к анастомозам с дальнейшим послойным ушиванием брюшной полости.

ИОУЗИ является необходимым и выполняется как для контроля процесса КД, так и с диагностической целью — для выявления опухолей небольшого размера. Несмотря на практически значительную эффективность ИОУЗИ в оценке внешних границ зоны криодеструкции (ледяного шара), невозможно точно судить о температуре в области вмешательства и, следовательно, границах зоны некроза тканей. Ультразвуковая картина полного охвата опухоли ледяным шаром маскирует тот факт, что периферическая часть опухоли, находящаяся в зоне частичного повреждения, сохраняет жизнеспособные клетки. Поэтому при замораживании опухоли необходимо, чтобы внешний край ледяного шара нахо-

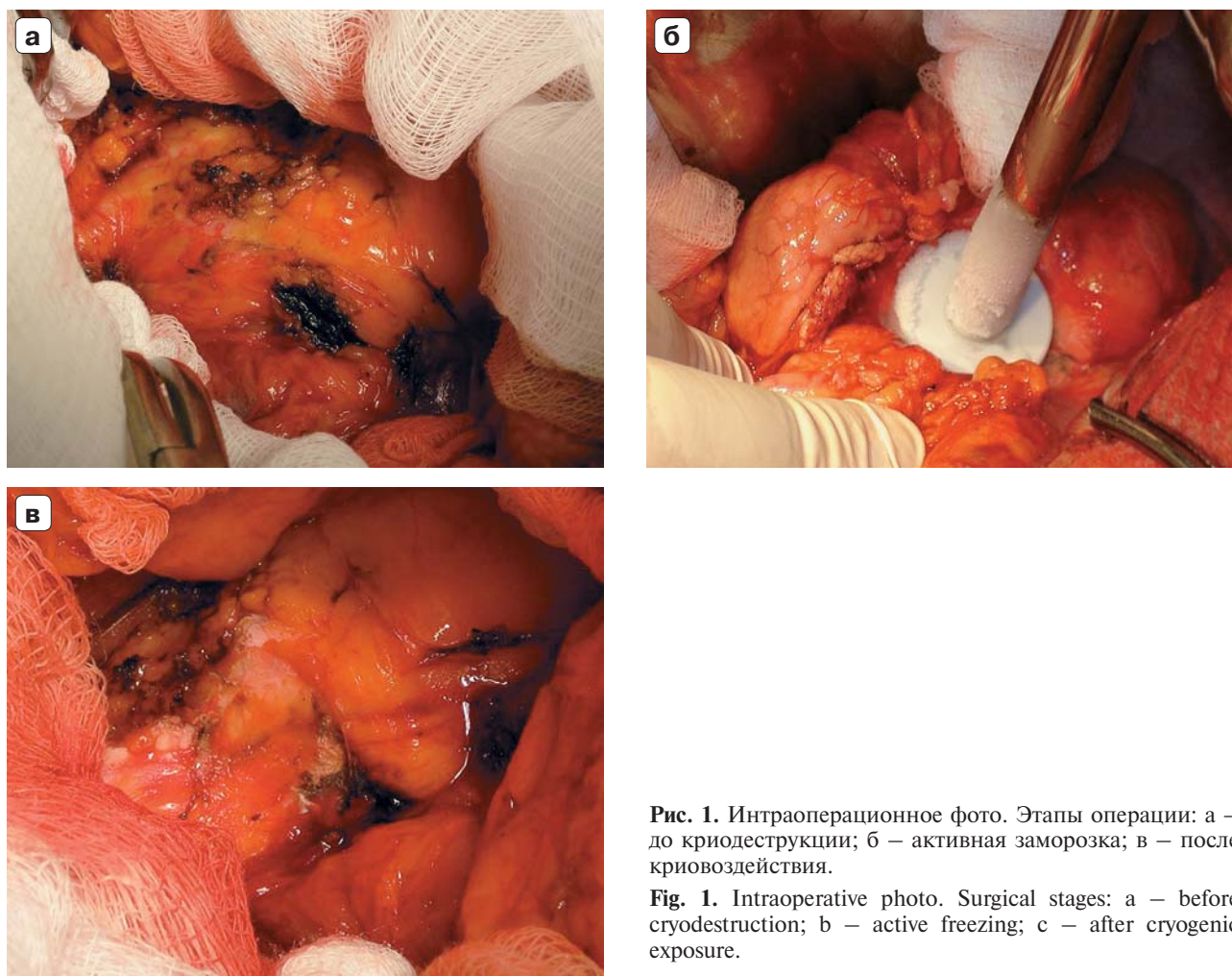


Рис. 1. Интраоперационное фото. Этапы операции: а — до криодеструкции; б — активная заморозка; в — после криовоздействия.

Fig. 1. Intraoperative photo. Surgical stages: a — before cryodestruction; b — active freezing; c — after cryogenic exposure.

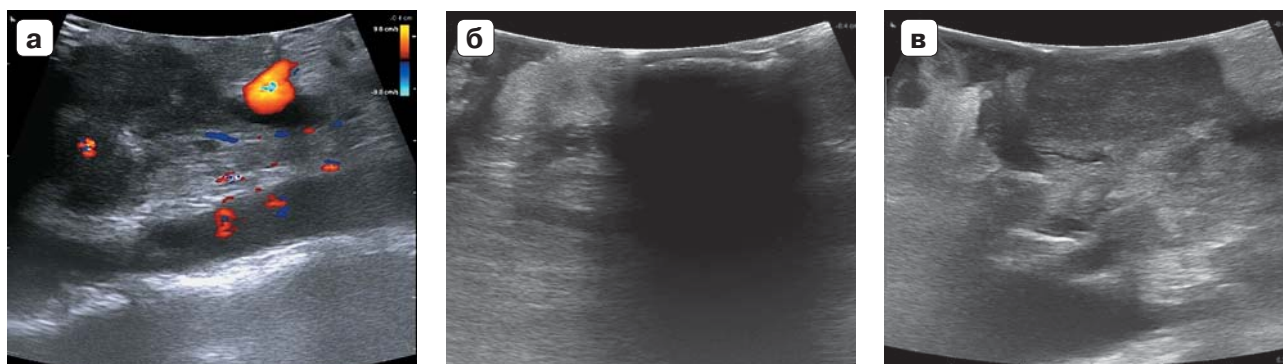


Рис. 2. Ультразвуковая сканограмма. Этапы интраоперационного исследования: а — до криодеструкции; б — этап активной заморозки, формирование зоны ледяного шара; в — после криовоздействия.

Fig. 2. Ultrasound scan. Stages of intraoperative monitoring: a — before cryodestruction; b — active freezing, formation of “ice ball” area; c — after cryogenic exposure.

дился как минимум на 10 мм кнаружи от границ опухоли [8, 12, 14].

Для ИОУЗИ при проведении КД используются миниатюрные стерилизуемые датчики, имеющие доплеровские функции, а также специальные адаптеры. Это позволяет выполнить прицельную криодеструкцию очагов и контролировать их сосудистое окружение. При интраоперационном контроле выполнения КД опу-

холи видны более отчетливо (рис. 2). После удаления криоинструментов осуществляли контроль гемостаза.

После операции всем пациентам показано выполнение УЗИ, МРТ и (или) КТ брюшной полости для оценки технической эффективности вмешательства, т.е. для выявления фрагментов резидуальной ткани в подвергнутой деструкции опухоли.

В последнее время стали тесно сотрудничать с лабораторией клинической иммунологии центра по вопросам послеоперационного ведения подобных больных. По нашему опыту, оправдан фенотипический анализ различных типов иммунокомпетентных клеток с помощью проточной цитометрии, кислородного метаболизма фагоцитов, иммуноглобулинов крови до КД, на 1, 3 и 5-е сутки, через 2 и 4 нед послеоперационного периода. Эти исследования позволяют точно определить состояние иммунного статуса у конкретного пациента, что в перспективе выявит оптимальные сроки для проведения химиотерапии. После КД опухоль сохраняет свои антигенные отличия, и в процессе ее аутолиза специфические антигены, поступая в организм пациента на фоне циторедукции, вызывают выраженный положительный иммунный ответ [7, 14, 20]. Всем больным в дальнейшем была проведена адъювантная химиотерапия, в 10 наблюдениях дополненная регионарной химиоэмболизацией.

Для оценки качества жизни и определения наличия и интенсивности болевого синдрома применяли линейную аналоговую шкалу (LAS) и опросник SF-36. Результаты криодеструктивных вмешательств сравнивали с исходными дооперационными данными.

● Результаты и обсуждение

Ключевым вопросом проблемы криодеструкции локорегионарного рака ПЖ является работа мультидисциплинарной команды по отбору больных для проведения холодового воздействия. Если радикальное вмешательство может быть выполнено, оно должно быть выполнено вплоть до резекции и протезирования магистральных сосудов.

Важно, что ИОУЗИ, выполненное из разных точек, позволяет сразу же определить, перекрывает ли зона ледяного шара опухолевое образование. Таким образом, ИОУЗИ при определенном опыте исследователя позволяет судить с большой вероятностью об эффективности КД [18]. Ультразвуковой контроль позволяет интраоперационно оценить изменения кровотока в крупных сосудах. По нашим наблюдениям, прекращение кровотока происходило в основном в сосудах малого диаметра — до 3 мм, которые тромбировались в результате промораживания. Стенки крупных сосудов резистентны к низким температурам. Таким образом, кровоток в сосудах большого диаметра после криовоздействия полностью восстанавливается. Макроскопически на месте низкотемпературного воздействия спустя 3–5 мин после оттаивания паренхима органа “набухла” [14, 23]. Более наглядно процесс криовоздействия виден при электронной микроскопии (рис. 3).

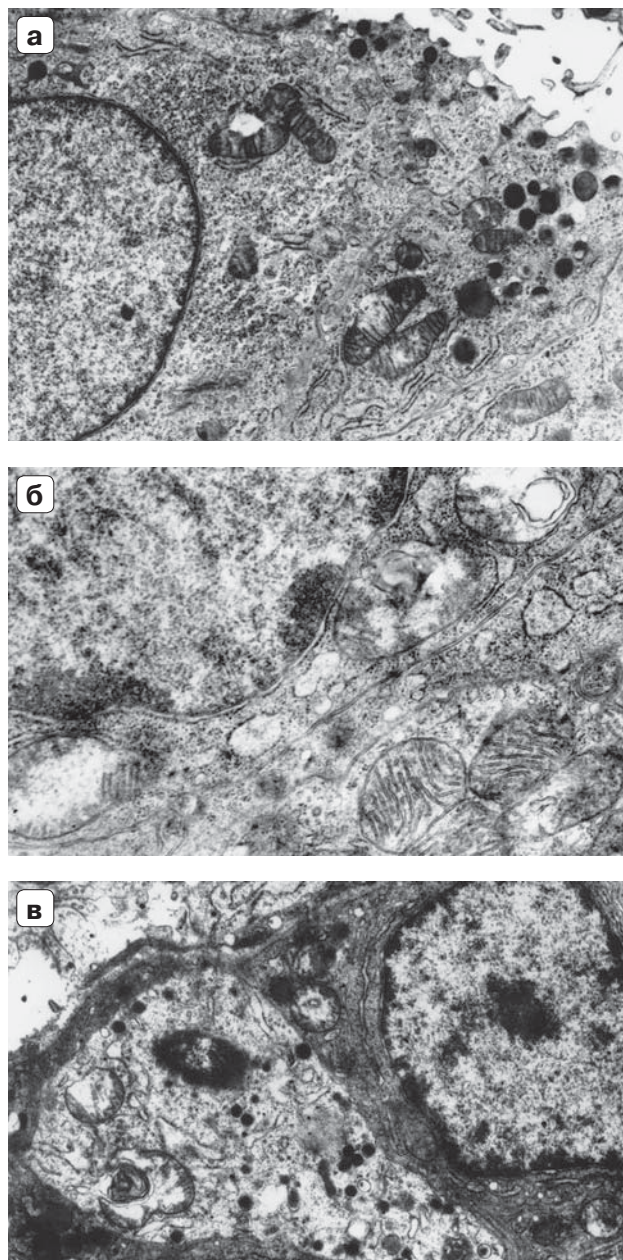


Рис. 3. Электронное микрофото. Эффекты криовоздействия: а — набухание митохондрий и эндоплазматического ретикула после первой заморозки; б — утолщение и уменьшение эластичности мембран, частичное разрушение митохондрий после второй заморозки; в — после третьей заморозки, утолщение и уменьшение эластичности мембран, частичное разрушение митохондрий.

Fig. 3. Electron microphotography. Effects of cryogenic exposure: a — mitochondria and endoplasmic reticulum swelling after the first freezing; b — thickening and reduction of membranes elasticity, partial destruction of mitochondria after the second freezing; c — thickening and reduction of membranes elasticity, partial destruction of mitochondria after the third freezing.

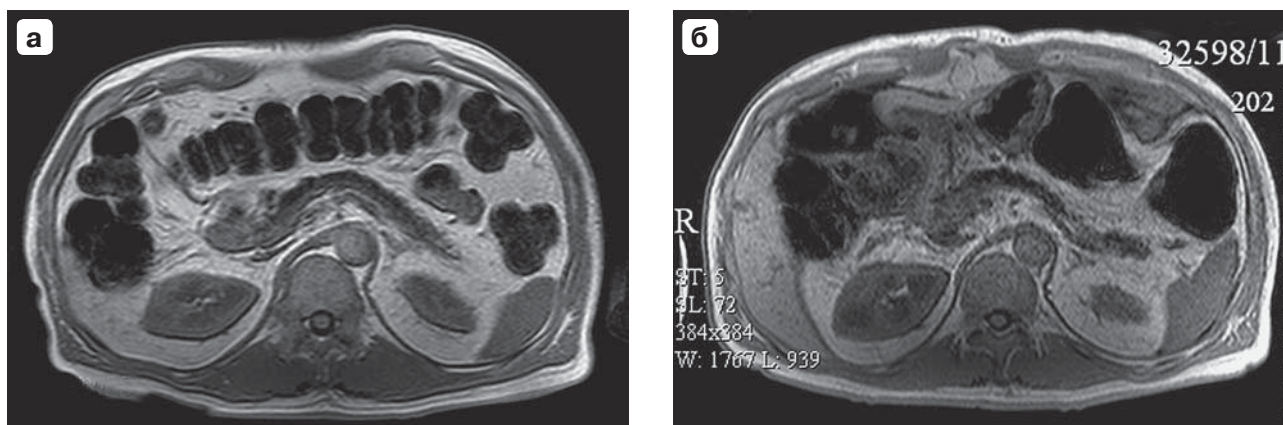


Рис. 4. Магнитно-резонансная томограмма. Рак поджелудочной железы: а — до криовоздействия; б — первые сутки после криовоздействия.

Fig. 4. MRI-scan. Pancreatic cancer: a — before cryodestruction; b — the 1st day after cryodestruction.

УЗИ в раннем послеоперационном периоде является обязательным компонентом алгоритма с частотой проведения на 1–7-е сутки, по схеме 1, 3, 5-е сутки или по требованию [18]. Основные акценты при ультразвуковом исследовании направлены на осмотр самой зоны постдеструкционных изменений для определения полноты обработки опухоли, структур, примыкающих к зоне воздействия, на определение в брюшной полости свободной жидкости и скоплений желчи, панкреатического секрета, крови, на определение свободной жидкости в плевральных полостях. В 1-е сутки должно быть зафиксировано отсутствие четких границ и признаков фокальности в области отека паренхимы печени, прилежащей к зоне деструкции. Зона деструкции в раннем послеоперационном периоде должна полностью перекрывать очаг, чаще всего имеет неравномерно повышенную эхогенность. При полной деструкции в ходе послеоперационного наблюдения до 2 мес должно происходить уменьшение зоны вмешательства за счет развития асептического некроза с появлением гипер-, гипо- и анэхогенных участков, позже — уплотнения некротических масс и формирования фиброзной капсулы. Контрольное УЗИ в динамике проводят с четко оговоренными интервалами. Отдаленные изменения ультразвуковой картины в зоне деструкции определяются в виде нарастания ее неоднородности за счет разновременной трансформации некротических тканей и могут приобретать вид “пестрой” гипер-, изо-эхогенной структуры, за опухолью могут определяться как дорсальное псевдоусиление эхо-сигнала. Наличие четких контуров гиперэхогенной зоны деструкции расценивается как проявление фиброза.

Конечно, такие методы как КТ и МРТ значительно более информативны и эффективны, чем УЗИ, которое в силу своей простоты, компактности, дешевизны, отсутствия лучевой нагрузки

занимает ключевое место в методе деструкции злокачественных образований печени [18, 24]. МРТ в силу своих особенностей и отличного тканевого контраста позволяет дифференцировать жизнеспособную ткань ПЖ от девитализированных участков [25, 26]. Считается доказанной высокая информативность МРТ при контроле зоны КД [24–26]. Ранними критериями эффективности КД считают полное перекрывание зоны некроза опухолевой ткани, отсутствие резидуальных фрагментов по периферии. При их выявлении на МРТ и адекватном УЗИ возможно выполнение дополнительного сеанса КД через несколько дней.

В настоящем исследовании зона полного перекрывания была отмечена у 30 (83,3%) больных. Эти наблюдения были отмечены на ранних этапах отработки техники холодового воздействия на опухоль ПЖ аппаратом “КРИО-01” “ЕЛАМЕД”. При образованиях более 5 см устройство оказалось малоэффективным. В 2 наблюдениях были выполнены повторные сеансы КД с применением аппарата “Крио-МТ”. В 4 наблюдениях по рекомендациям мультидисциплинарной команды было решено ограничиться неoadьювантной химиотерапией в силу состояния больных.

В последующем МРТ может быть выполнена не только по планируемому графику (1 раз в 6 мес), но и “по ситуации” при сомнительной ультразвуковой трактовке. Каждое последующее исследование должно быть проведено в условиях, аналогичных ранее выполненным. МРТ наиболее точно определяет признаки неполной деструкции и (или) продолженного роста. К поздним критериям эффективности КД относят равномерность МР-сигнала от фиброзного ободка, отсутствие локального прогрессирования опухоли по периферии зоны деструкции. В послеоперационном периоде отдаем предпочтение МРТ (рис. 4 а, б) перед СКТ

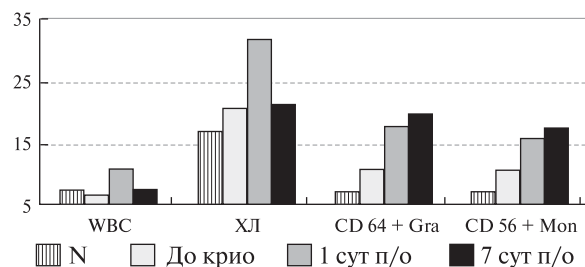


Рис. 5. Диаграмма. Оценка фагоцитарного иммунного звена.

Fig. 5. Diagram. Phagocytic immune state assessment.

в силу отсутствия лучевой нагрузки, что позволяет проводить исследование неоднократно с необходимой частотой, высокого тканевого контраста метастатических опухолей и зон КД к неизменной ПЖ.

Комбинация различных методов диагностики позволяет как можно раньше определить зоны продолженного роста (местный рецидив) или выявить вновь появившиеся опухоли, чтобы в кратчайшие сроки принять решение о соответствующем лечении.

Изучение показателей иммунного статуса у ряда больных уже до криохирургического вмешательства позволило выявить негативные изменения иммунной системы. У 55% пациентов развивался оксидативный стресс фагоцитов, в основном на уровне внутриклеточных АФК с возрастанием люминолзависимой хемилюминесценции в 2–4 раза от нормы. Отмечен дисбаланс иммунорегуляции с изменением индекса CD4/CD8 у 50% больных за счет уменьшения цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов. Выявлен достоверный ($p < 0,05$) дефицит гуморального иммунного звена (IgM). У 20% пациентов в этот период отмечена выраженная воспалительно-тканевая деструкция (достоверное возрастание относительного числа CD56+ моноцитов) [27].

После КД произошли определенные изменения иммунной системы, проявляющиеся в основном в ее активации (рис. 5). Через сутки после КД у подавляющего числа пациентов отметили преимущественное возрастание лейкоцитоза со сдвигом формулы крови влево, гранулоцитарных клеток с экспрессией аналогов рецепторов для ФНО и высокоаффинных рецепторов для IgG (CD64), что может отражать функциональную активацию фагоцитирующих фагоцитов. На протяжении всего послеоперационного периода по сравнению с исходными данными фактически сохранилось число пациентов с усиленным оксидативным стрессом (в пределах 60%). В течение 1–5 сут послеоперационного периода произошло также значительное возрастание

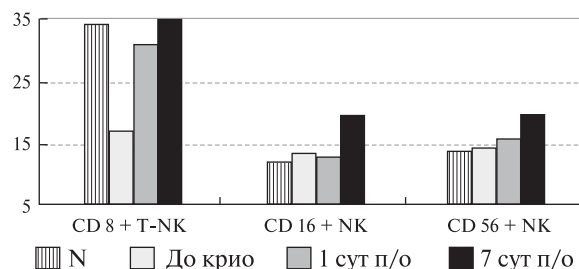


Рис. 6. Диаграмма. Изменение клеточного иммунного звена и киллерной активности иммунных клеток.

Fig. 6. Diagram. Changes of cellular immune state and killer activity of immune cells.

числа пациентов с воспалительно-тканевой деструкцией — до 55%, которое лишь незначительно уменьшилось к периоду выписки (40%). Следует отметить, что определенная роль в тканевом разрушении могла принадлежать активным кислородным радикалам, накапливающимся в результате усиленного оксидативного стресса фагоцитов. У ряда пациентов к 7-м суткам достоверно увеличивался клеточный киллерный потенциал [27] (цитотоксические Т-лимфоциты, NK-клетки) (рис. 6), что предполагает активацию противоопухолевого иммунитета на уровне клеточной киллерной системы, а также усиление иммунорегуляции и синтеза цитокинов [27]. Считаем это проявлением активации противоопухолевого иммунитета, а не реакцией на повреждение.

При повторных криовоздействиях (повторяющиеся циклы “активная заморозка — активное оттаивание”) позитивные иммунные реакции во многом определяют отдаленные клинические результаты лечения [28, 29].

Осложнения криодеструкции. Несмотря на кажущуюся простоту и безопасность, КД является ответственным вмешательством, которое требует от хирурга большого клинического опыта, глубоких знаний анатомии и биофизических особенностей криовоздействия. Интраоперационные осложнения, связанные с процедурой КД, включают кровотечение и разрыв (раскол) замороженной паренхимы органа. Подобные осложнения случаются при КД поверхностных новообразований и значительном объеме зоны воздействия [5, 7, 13, 18].

Послеоперационные осложнения КД во многом сходны с таковыми после резекции ПЖ и развиваются в 15–25% наблюдений [5, 7, 13]. Было описано кровотечение, острый панкреатит, развитие панкреатических свищей, пневмоторакса и плеврита, инфекционных осложнений в виде парапанкреатита, абсцессов забрюшинной клетчатки, пневмонии, транзиторной печеночной недостаточности. При внимательном ультразвуковом мониторингировании зоны КД про-

мораживание близлежащих органов носит казуистический характер [5, 30].

К специфическим осложнениям КД относят криогенный шок. Он развивается в раннем послеоперационном периоде и характеризуется появлением коагулопатии, ДВС-синдрома с последующим развитием полиорганной, в первую очередь почечной, недостаточности. По данным авторов [5, 17], криогенный шок развивается в 1% наблюдений хирургического холодового воздействия. Летальность при выявлении такого грозного осложнения достигает 18% [7]. При локализации образования вблизи крупных сосудов вероятность этого осложнения увеличивается. Согласно экспериментально-клиническим исследованиям, риск криогенного шока как следствия острой общей гипотермии появляется при КД опухолей, составляющих >0,7% массы тела пациента [7].

Частота осложнений, связанных с КД, находится в прямой зависимости от корректности соблюдения показаний к применению метода, наличия необходимого оборудования, четкого соблюдения протокола вмешательства и ведения больных в послеоперационном периоде, квалификации и опыта операционной бригады.

В представленном исследовании у 36 больных МРР ПЖ во время криодеструкции и в ближайшем послеоперационном периоде летальных исходов не было. В ближайшем послеоперационном периоде осложнения были отмечены у 14 (38,8%) больных. С учетом классификации Clavien–Dindo отмеченные осложнения можно разделить следующим образом. Первая стадия – асцит, ликвидированный консервативно, – 5 (13,8%) наблюдений, правосторонний гидроторакс, устраненный консервативно, – 2 (5,5%). Вторая стадия – наружный панкреатический свищ – 2 (5,5%) наблюдения, нагноение послеоперационной раны – также 2 (5,5%). Третья стадия – желудочно-кишечное кровотечение, потребовавшее эндоскопического вмешательства, – 2 (5,5%) наблюдения. Четвертая стадия – внутрибрюшное кровотечение из зоны биопсии, потребовавшее релапаротомии, – 1 (2,7%) на-

блюдение, внутрибрюшное кровотечение, развившееся через 8 ч по краю криодеструкции, потребовавшее релапаротомии, – 1 (2,7%), панкреонекроз, потребовавший релапаротомии, – 1 (2,7%). Таким образом, тяжелые, жизнеугрожающие осложнения были отмечены у 13,6% пациентов после КД по поводу нерезектабельного МРР ПЖ.

Важно отметить выраженный обезболивающий эффект после применения КД у больных раком ПЖ [3–6]. Полное исчезновение болевого синдрома отмечено у 39,2% больных, значительное уменьшение интенсивности боли – у 41,6%.

Таким образом, КД, будучи миниинвазивным и достаточно безопасным методом, является ответственным хирургическим вмешательством, которое требует большого клинического опыта и глубоких знаний анатомических и биофизических особенностей криовоздействия. Лечение следует проводить в специализированном стационаре, в котором есть весь набор современного диагностического оборудования и высококвалифицированная анестезиологическая поддержка.

Отдаленные результаты КД. Результаты лечения больных раком с применением КД зависят от ряда факторов (факторов прогноза), главные из которых – число и размеры опухолей, морфологическое строение, иммуногистохимические особенности, период выявления метастазов (синхронный, метасинхронный). В послеоперационном периоде, по данным лучевых методов диагностики, сначала отмечают некоторое увеличение опухоли, в дальнейшем – ее уменьшение вплоть до полного исчезновения (при опухолях <3 см, рис. 7).

Выживаемость больных раком ПЖ после КД представлена на рис. 8: 6 мес – 92%, 12 мес – 84%, 24 мес – 48%, 36 мес – 14%. Медиана выживаемости – 18,2 мес. Данные литературы о результатах криодеструкции при МРР ПЖ представлены в таблице.

В настоящее время вопрос о проведении адъювантной терапии уже не является предметом дискуссии. Исследование Европейской группы

Таблица. Результаты применения криодеструкции при раке ПЖ

Table. Outcomes of cryodestruction for pancreatic cancer

Автор, публикация	Число наблюдений, абс.	Выживаемость, %				Медиана выживаемости, мес
		1 год	1,5 года	3 года	5 лет	
Kovach S.J. et al. [16]	9	40	22	4	—	5
Xu K.C. et al. [10]	59	34,5	24	2	—	8,4
Ханевич М.Д. и соавт. [13]*	44	79,5	40			9,2
Lizhi N. et al. [5]	59	63,1	48,2	9,5	—	12,4
Korpan N.N. et al. [30]	64	64,2	32	6	—	8,6

Примечание: * – сочетание КД и резекционных методов лечения.

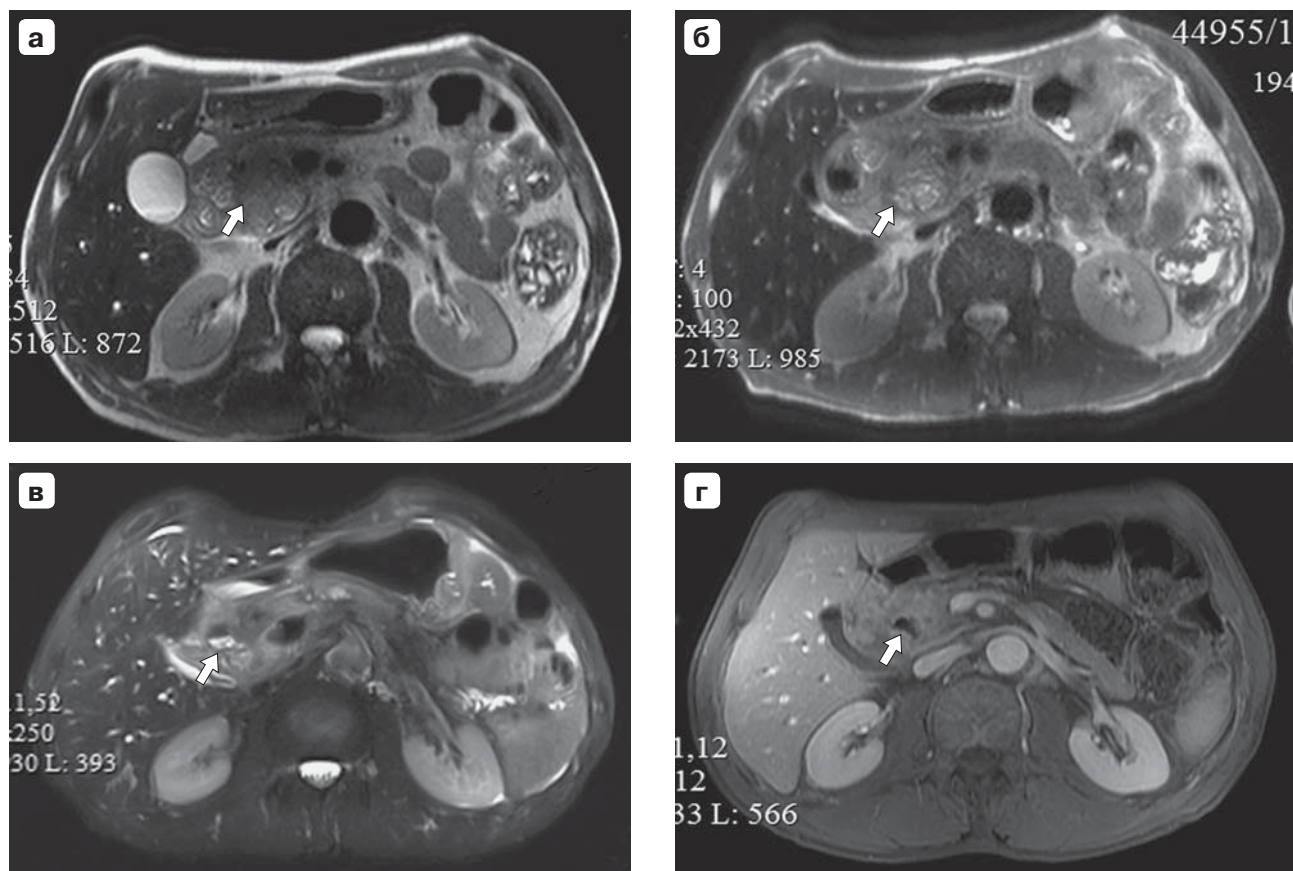


Рис. 7. Магнитно-резонансная томограмма. Рак поджелудочной железы: а — до криовоздействия; б — зона криовоздействия через полгода; в — та же зона через год; г — зона вмешательства через 1,5 года.

Fig. 7. MRI-scan. Pancreatic cancer: a — before cryodestruction; b — the same area after 6 months; c — after 1 year; d — after 1.5 years.

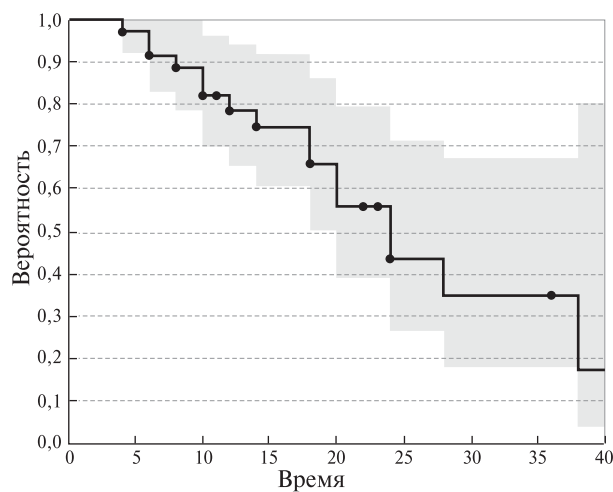


Рис. 8. Диаграмма. Выживаемость больных МРР ПЖ после криодеструкции (метод Каплана–Мейера).

Fig. 8. Diagram. Kaplan-Meier survival in patients with locally advanced pancreatic cancer after cryodestruction.

по изучению рака ПЖ (ESPAC) продемонстрировало преимущества и определило необходимость проведения адъювантной химиотерапии при раке ПЖ. В то же время эффективность адъювантной химиорадиотерапии и иммунохимиорадиотерапии остается неоднозначной.

В обсуждаемом исследовании лишь в 1 наблюдении через 6 мес после проведения криодеструкции, дополненной соответствующей химиотерапией, опухоль была признана резектабельной. Радикальная операция не была выполнена в связи с категорическим отказом больного от повторного вмешательства. Пациент аргументировал свою позицию хорошим качеством жизни, возвращением к привычному образу жизни.

К путям улучшения результатов проведения КД при МРР ПЖ следует отнести тщательный отбор больных для проведения деструкции, жесткое соблюдение протокола проведения деструкции, соблюдение протокола ведения больных в послеоперационном периоде (контроль лучевыми методами диагностики). Крайне важно сформировать подготовленную команду из хирургов, онкологов, анестезиологов, специалистов по УЗИ, КТ, МРТ. Оптимальным следует считать применение комбинации как методов диагностики и контроля, так и сочетания различных методов локальной деструкции. Необходимо разрабатывать и внедрять более совершенные аппараты для проведения КД.

● Заключение

КД при МРР ПЖ является методом, в значительной степени улучшающим качество жизни онкологических пациентов, в первую очередь за счет уменьшения болевого синдрома. В связи с улучшением качества жизни на фоне соответствующей адъювантной химиотерапии происходит и некоторое улучшение показателей выживаемости.

Криодеструкция при МРР ПЖ сопровождается минимальным числом осложнений, позволяет достичь однолетней и трехлетней продолжительности жизни 32 и 15%. Мультидисциплинарный подход к лечению является ключевым при лечении таких пациентов.

Сама по себе локальная деструкция не влияет на течение онкологического процесса, и появление новых вторичных очагов не должно быть критерием эффективности деструкции. При применении КД кроме гибели клеток тканей происходит активизация иммунной системы. Это направление является перспективным с точки зрения развития медицинской науки в нашей стране. Целесообразно дальнейшее изучение биологии рака ПЖ, что необходимо для выбора варианта мультимодального лечения, в том числе и криохирургического.

Участие авторов

Ионкин Д.А. — отбор больных, проведение вмешательства, контроль в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде.

Карельская Н.А. — КТ- и МРТ-мониторинг.

Степанова Ю.А. — УЗ-мониторинг до, во время и после вмешательства.

Земсков В.М. — мониторинг иммунологического статуса.

Козлова М.Н. — мониторинг иммунологического статуса.

Жаворонкова О.А. — УЗ-мониторинг до, во время и после вмешательства.

Чжао А.В. — отбор больных, проведение вмешательства, руководство направлением.

● Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. Вестник ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011; 22 (3): (85) (прил. 1): 172 с.
2. Напалков Н.П. Заболеваемость и смертность от рака основных локализаций (по материалам сборника ВОЗ "World Health 1995. Bridging the Gaps"). Диагностика и интервенционная радиология опухолей малого таза. Доклад на 23-м Европейском семинаре по диагностической и интервенционной радиологии. Обнинск, 1995 г. 8–9 октября. 35 с.
3. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология (клинические рекомендации). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 720 с.
4. Кубышкин В.А., Вишневский В.А. Рак поджелудочной железы. М.: Медпрактика-М, 2003. 386 с.
5. Xu K.C., Korpan N.N., Niu L.Z. Modern cryosurgery for cancer. World Scientific. 2012. 903 p.
6. Warshaw A.L., Castilo C.F. Pancreatic carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326 (7): 455–465.
7. Korpan N.N. Basics of cryosurgery. Wien, New York: Shringer-Verlag, 2001. 325 p.
8. Прохоров Г.Г. Основы криохирургии (Обзор истории и современного состояния проблемы). Международный сборник научных трудов под ред. д.м.н. В.И. Коченова "Медицинская криология". Н. Новгород, 2008. Вып. 5. 408 с.
9. Альперович Б.И., Мерзликин Н.В., Комкова Т.Б. Криохирургические операции при заболеваниях печени и поджелудочной железы. Под ред. Альперовича Б.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 240 с.
10. Xu K.C., Niu L.Z., Hu Y.Z. A pilot study on combination of cryosurgery and ¹²⁵Iodine seed implantation for treatment of locally advanced pancreatic cancer. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14: 1603–1611.
11. Кубышкин В.А., Ионкин Д.А., Кунгурцев С.В., Чжао А.В. История криохирургии. Хирургия. 2015; 5: 62–74.
12. Альперович Б.И. Исторический очерк криохирургии в России. Криохирургия в гепатологии. Достижения криомедицины. СПб.: Наука, 2001: 4–21.
13. Ханевич М.Д., Манихас Г.М. Криохирургия рака поджелудочной железы. СПб.: Аграф+, 2011. 228 с.
14. Ханевич М.Д., Вашкуров С.М., Семенов А.В., Анисимова А.В. Новые возможности криохирургии в онкологии. Сборник научных трудов 1-й Международной научно-

- практической конференции “Криохирurgia. Современные методы и инновационные технологии”. СПб., 2007: 21–28.
15. Цыганов Д.И. Процессы и аппараты. М.: Сайнс-Прейс, 2011. 303 с.
 16. Kovach S.J., Hendrickson R.J., Cappadona C.R. Cryoablation of unresectable cancer. *Surgery*. 2002; 131 (4): 463–464.
 17. Prokhorov G., Prokhorov D., Andreev A. et al. Total body hypothermia in cryosurgery. In: Korpan N., ed. *Basics of Cryosurgery*. Wien: Springer, 2001. 324 p.
 18. Чжао А.В., Ионкин Д.А., Степанова Ю.А., Шуракова А.Б. Криодеструкция рака поджелудочной железы. Высоко-технологическая медицина. 2016; 2: 4–11.
 19. Ducreux M., Cuhna A.S., Caramella C., Hollebecque A., Burtin P., Goere D., Seufferlein T., Haustermans K., Van Laethem J.L., Conroy T., Arnold D. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2015; (Suppl. 5): v56–v68. DOI: 10.1093/annonc/mdv295.
 20. Chu K.F., Dupuy D.E. Thermal ablation of tumors: biological mechanisms and advances in therapy. *Nat. Rev. Cancer*. 2014; 14 (3): 199–208. DOI: 10.18632/oncotarget.
 21. Gage A.A., Bauhst J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology*. 1998; 37 (3): 171–186.
 22. Гранов А.М., Давыдов М.И. Интервенционная радиология в онкологии (Пути развития). Научно-практическое издание. СПб.: ФОЛИАНТ, 2013. 545 с.
 23. Альперович Б.И., Комкова Т.Б., Мерзликин Н.В. Основы криохирургии печени и поджелудочной железы. Томск: Печатная мануфактура, 2006. 232 с.
 24. Keogan M.T., Edelman R.R. Technologic advances in abdominal MR imaging. *Radiol.* 2001; 220 (2): 310–320.
 25. Matsumoto R., Selig A.M., Colucci V.M., Jolesz F.A. MR monitoring during cryotherapy in the liver: predictability of histologic outcome. *J. Magn. Reson. Imaging*. 1993; 3 (5): 770–776.
 26. Morrin M.M., Rofsky N.M. Techniques for liver MR imaging. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* 2001; 9 (4): 75–96.
 27. Чжао А.В., Земсков В.М., Козлова М.Н., Ионкин Д.А. Мониторинг иммунного статуса при криодеструкции злокачественных опухолей поджелудочной железы. Высоко-технологическая медицина. 2017; 4: 5–11.
 28. Waitz R., Solomon S.B., Petre E.N., Trumble A.E., Fassò M., Norton L., Allison J.P. Potent induction of tumor immunity by combination tumor cryoablation with anti-CTLA-4 therapy. *Cancer Res.* 2012; 72 (2): 430–439. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1782.
 29. Sabel M.S., Nehs M.A., Su G., Lowler K.P., Ferrara J.L., Chang A.E. Immunologic response to cryoablation of breast cancer. *Breast Cancer. Res. Treat.* 2005; 90 (1): 97–104.
 30. Korpan N.N. Cryosurgery: ultrastructural changes in pancreas tissue after low temperature exposure. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2007; 6 (2): 59–67. DOI: 10.1177/153303460700600202.
 31. Chissov V.I., Dar'yalova S.L. *Onkologiya (klinicheskie rekomendatsii)* [Oncology (clinical recommendations)] Moscow: GEOTAR-Media, 2006. 720 p. (In Russian)
 32. Kubyshev V.A., Vishnevskiy V.A. *Rak podzheledochnoy zhelezy* [Pancreatic cancer]. Moscow: Medpraktika-M, 2003. 386 p. (In Russian)
 33. Xu K.C., Korpan N.N., Niu L.Z. Modern cryosurgery for cancer. World Scientific. 2012. 903 p.
 34. Warshaw A.L., Castilo C.F. Pancreatic carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326 (7): 455–465.
 35. Korpan N.N. Basics of cryosurgery. Wien, New York: Shringer-Verlag, 2001. 325 p.
 36. Prokhorov G.G. *Osnovy kriokhirurgii (Obzor istorii i sovremennogo sostoyaniya problemy)* [Basics of cryosurgery (Review of the history and current state of the problem)]. Kochenov V.I., red. N. Novgorod, 2008. Is. 5. 408 p. (In Russian)
 37. Al'perovich B.I., Merzlikin N.V., Komkova T.B. *Kriokhirurgicheskie operatsii pri zabolevaniyakh pecheni i podzheledochnoy zhelezy* [Cryosurgical procedures for liver and pancreatic diseases]. Al'perovich B.I., red. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 240 p. (In Russian)
 38. Xu K.C., Niu L.Z., Hu Y.Z. A pilot study on combination of cryosurgery and I25iodine seed implantation for treatment of locally advanced pancreatic cancer. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14: 1603–1611.
 39. Kubyshev V.A., Ionkin D.A., Kungurtsev S.V., Chzhao A.V. History of cryosurgery. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2015; 5: 62–74. (In Russian).
 40. Al'perovich B. *Istoricheskiy ocherk kriokhirurgii* [Historical essay of cryosurgery in Russia] Cryosurgery in Hepatology. *Dostizheniya kriomeditsiny*. SPb.: Nauka; 2001: 4–21. (In Russian)
 41. Khanevich M.D., Manikhas G.M. *Kriokhirurgiya raka podzheledochnoy zhelezy* [Cryosurgery for pancreatic cancer]. SPb.: Agraf+; 2011. 228 p. (In Russian)
 42. Khanevich M.D., Vashkurov S.M., Semenov A.V., Anisimova A.V. *Novyye vozmozhnosti kriokhirurgii v onkologii* [New opportunities for cryosurgery in oncology]. Collection of scientific works of the 1st International Scientific and Practical Conference. “Cryosurgery. Modern methods and innovative technologies”. SPb., 2007: 21–28. (In Russian)
 43. Tsyganov D.I. *Kriomeditsina. Protssy i apparaty* [Processes and devices]. Moscow: Sayns-Preys; 2011. 303 p. (In Russian)
 44. Kovach S.J., Hendrickson R.J., Cappadona C.R. Cryoablation of unresectable cancer. *Surgery*. 2002; 131 (4): 463–464.
 45. Prokhorov G., Prokhorov D., Andreev A. et al. Total body hypothermia in cryosurgery. In: Korpan N., ed. *Basics of Cryosurgery*. Wien: Springer, 2001. 324 p.
 46. Zhao A.V., Ionkin D.A., Stepanova Yu.A., Shurakova A.B. Cryoablation for pancreatic cancer. *Visokotekhnologicheskaya medicina*. 2016; 2: 4–11. (In Russian)
 47. Ducreux M., Cuhna A.S., Caramella C., Hollebecque A., Burtin P., Goere D., Seufferlein T., Haustermans K., Van Laethem J.L., Conroy T., Arnold D. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2015; (Suppl. 5): v56–v68. DOI: 10.1093/annonc/mdv295.
 48. Chu K.F., Dupuy D.E. Thermal ablation of tumors: biological mechanisms and advances in therapy. *Nat. Rev. Cancer*. 2014; 14 (3): 199–208. DOI: 10.18632/oncotarget.
 49. Gage A.A., Bauhst J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology*. 1998; 37 (3): 171–186.

References

1. Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2009. *Vestnik GU RONTs im. N.N. Blokhina RAMN*. 2011; 22 (3): (85) (pril. 1): 172 p. (In Russian)
2. Napalkov N.P. *Zabolevaemost' i smertnost' ot raka osnovnykh lokalizatsiy (po materialam sbornika VOZ "World Health 1995. Bridging the Gaps")*. [Morbidity and mortality from the cancer of major localizations (based on the WHO compendium "World Health 1995. Bridging the Gaps")]. Diagnosis and interventional radiology of pelvic tumors. Obninsk; 1995. 35 p. (In Russian)

22. Granov A.M., Davydov M.I. *Intervencionnaya radiologiya v oncologii (Puti razvitiya)* [Interventional radiology in oncology]. Scientific and practical publication. SPb.: FOLYANT, 2013. 545 p. (In Russian)
23. Al'perovich B.I., Komkova T.B., Merzlikin N.V. *Osnovi kriokhirurgii pecheni i podzheludchnoy zhelezy* [Basics of liver and pancreatic cryosurgery]. Tomsk: Pechatnaya manufactura, 2006. 232 p. (In Russian)
24. Keogan M.T., Edelman R.R. Technologic advances in abdominal MR imaging. *Radiol.* 2001; 220 (2): 310–320.
25. Matsumoto R., Selig A.M., Colucci V.M., Jolesz F.A. MR monitoring during cryotherapy in the liver: predictability of histologic outcome. *J. Magn. Reson. Imaging.* 1993; 3 (5): 770–776.
26. Morrin M.M., Rofsky N.M. Techniques for liver MR imaging. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* 2001; 9 (4): 75–96.
27. Zhao A.V., Zemskov V.M., Kozlova M.N., Ionkin D.A. Immune monitoring during cryoablation of pancreatic malignancies. *Visokotechnologicheskaya medicina.* 2016; 4: 5–11. (In Russian)
28. Waitz R., Solomon S.B., Petre E.N., Trumble A.E., Fassò M., Norton L., Allison J.P. Potent induction of tumor immunity by combination tumor cryoablation with anti-CTLA-4 therapy. *Cancer Res.* 2012; 72 (2): 430–439. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1782.
29. Sabel M.S., Nehs M.A., Su G., Lowler K.P., Ferrara J.L., Chang A.E. Immunologic response to cryoablation of breast cancer. *Breast Cancer. Res. Treat.* 2005; 90 (1): 97–104.
30. Korpan N.N. Cryosurgery: ultrastructural changes in pancreas tissue after low temperature exposure. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2007; 6 (2): 59–67. DOI: 10.1177/153303460700600202.

Сведения об авторах [Authors info]

Ионкин Дмитрий Анатольевич — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения хирургии печени и поджелудочной железы ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского”.

Карельская Наталья Александровна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского”.

Степанова Юлия Александровна — доктор мед. наук, старший научный сотрудник научно-организационного отдела ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского”; профессор кафедры лучевой диагностики ИПО ФГАОУ ВО “Первый МГМУ им. И.М. Сеченова”.

Земсков Владимир Михайлович — доктор мед. наук, профессор, руководитель группы клинической иммунологии ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского”.

Козлова Мария Николаевна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник группы клинической иммунологии ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского”.

Жаворонкова Ольга Александровна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского”.

Чжао Алексей Владимирович — доктор мед. наук, профессор, заместитель директора по научной и клинической работе, руководитель Центра абдоминальной хирургии ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского”.

Для корреспонденции*: Ионкин Дмитрий Анатольевич — 117997, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27, Российская Федерация. Тел.: +7-916-863-45-34. E-mail: ionkin@ixv.ru

Dmitriy A. Ionkin — Cand. of Med. Sci., Senior Research Fellow of the Department of Liver and Pancreatic Surgery of Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

Nataliya A. Karelskaya — Cand. of Med. Sci., Senior Research Fellow of the Radiology Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

Yuliya A. Stepanova — Doct. of Med. Sci., Senior Research Fellow of the Scientific Organizational Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; Professor of the Chair of Radiological Diagnosis, Sechenov First Moscow State Medical University.

Vladimir M. Zemskov — Doct. of Med. Sci., Professor, Head of Clinical Immunology Group, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

Mariya N. Kozlova — Cand. of Med. Sci., Senior Research Fellow of Clinical Immunology Group, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

Olga A. Zhavoronkova — Cand. of Med. Sci., Senior Research Fellow of Radiology Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

Aleksey V. Chzhao — Doct. of Med. Sci., Professor, Deputy Director for Science and Medicine of Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

For correspondence*: Dmitriy A. Ionkin — 27, Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 117997, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Russian Federation. Phone: 8-499-236-53-42; +7-916-863-45-34. E-mail: ionkin@ixv.ru

Статья поступила в редакцию журнала 19.04.2018.
Received 19 April 2018.