

Материалы, поданные коллективом специалистов (Москва-СПб-Томск)  
в составе заявки на получение Премии Правительства РФ

## **Криодеструкция первичных опухолей и метастазов печени**

Криодеструкция, как самостоятельный метод воздействия на первичные опухолевые и метастатические узлы, является единственным наименее травматичным методом, а по эффективности не уступающий таким методам, как РЧТА, электролизис, обкалывание спиртовыми растворами и т.д. Как правило, криовоздействие на печень не сопровождается кровопотерей, глубокой травматизацией окружающей опухоль ткани, а в послеоперационном периоде не даёт жизнеугрожающих осложнений.

Методика криовоздействия с выбором технических параметров и исследованием морфофункциональных изменений в ткани печени при температуре  $-196^{\circ}\text{C}$  была отработана путем экспериментальных исследований в ФБГОУ "Сибирский медицинский университет" Минздравсоцразвития (1984-1988), а также в ФБУ "Российский онкологический научный центр им.Н.Н.Блохина" РАМН (1994-1997). Клинические исследования осуществлялись в клиниках вышеуказанных учреждений, а также ФБГУ "Институт хирургии им.А.А.Вишневского" Минздравсоцразвития и ФБГУ "Городской клинический онкологический диспансер" г. Санкт-Петербург (1996-2011) .

Исследования содержали сравнительную морфофункциональную оценку, включая электронно-микроскопическое изучение печеночной ткани и опухолевых очагов, подвергшихся замораживанию, биохимических изменений, состояния системы гемостаза, водно-электролитных нарушений и других показателей в ткани и крови.

В результате проведенного анализа лечения больных опухолями печени было установлено, что **показанием к локальной криодеструкции как самостоятельному методу лечения опухоли печени (доброкачественные,**

**первичный рак и метастазы) является наличие одиночных или множественных (до 15) очагов диаметром при единичных опухолях до 100 мм и, до 50 мм - при множественных, локализующихся в различных отделах органа, с наличием не более чем 5 очагов в одном сегменте и при поражении, не превышающем 50% объема печени.**

Противопоказанием служит более чем 50% поражение объема печени, размер опухоли более 100 мм в диаметре, наличие тяжелых форм печеночной недостаточности (В и С по Чайлд-Пью), коагулопатии, канцероматоза с асцитом, декомпенсации функции жизненно важных органов и систем организма, нерезектабельных метастазов, локализующихся в других органах.

В клинических учреждениях, представленных в работе, а также других стационарах России, занимающихся проблемой лечения опухолей печени и поджелудочной железы, криовоздействие для разрушения опухолевой ткани печени было применено более чем в 1200 случаев.

Клиническую часть исследований, подвергшихся анализу, составили 446 пациентов, которые по характеру патологии были распределены на три группы (табл.3.1.1).

Наибольшую группу, 280 (62,8%) человек, составили пациенты с метастатическим поражением печени, среди которых 202 (72,1%) больных ранее перенесли операции по поводу колоректального рака.

Остальную часть составили пациенты, перенесшие хирургические вмешательства по поводу злокачественных опухолей молочной, щитовидной и поджелудочной железы, желудка, пищевода, женской репродуктивной системы, почки, тонкой кишки. Среди больных с первичным раком печени у 88 (80,7%) пациентов имела место гепатоцеллюлярная форма рака, у 21 (19,3%) - холангиоцеллюлярная форма. Среди доброкачественных опухолей локальному лечению чаще всего подвергались аденомы и гемангиомы печени – 48 (84,2%) больных.

**Таблица 3.1.1****Распределение больных в зависимости от опухолевого поражения печени и метода локального воздействия**

| Метод локального воздействия  | Характер опухолевого поражения печени |      |               |      |                           |      |
|---|---------------------------------------|------|---------------|------|---------------------------|------|
|   | метастатическое поражение             |      | первичный рак |      | доброкачественные опухоли |      |
|   | кол-во                                | %    | кол-во        | %    | кол-во                    | %    |
| Криодеструкция как самостоятельный метод                                | 188                                   | 47,3 | 65            | 38,0 | 39                        | 43,3 |
| Криодеструкция после регионарной химиоэмболизации (эмболизации)         | 92                                    | 23,2 | 44            | 25,7 | 18                        | 20,0 |
| Радиочастотная термоабляция как самостоятельный метод                   | 71                                    | 17,9 | 34            | 19,9 | 21                        | 23,3 |
| Радиочастотная абляция после регионарной химиоэмболизации (эмболизации) | 46                                    | 11,6 | 28            | 16,4 | 12                        | 13,4 |
| Всего   | 397                                   | 60,3 | 171           | 26,0 | 90                        | 13,7 |

В качестве группы сравнения были взяты 212 пациентов, которым для деструкции опухолевых очагов применялась радиочастотная термоабляция (РЧТА).

До выполнения криодеструкции 154 (64,7%) больным злокачественными опухолями печени производилась химиоэмболизация. До выполнения РЧТА химиоэмболизация была осуществлена 84 (35,3%) больным. В случаях доброкачественных новообразований осуществлялась эмболизация одной из ветвей собственной печеночной артерии. Для химиоэмболизации

использовались химиопрепараты в смеси с липиодолом или находящиеся в гепасферах. Для эмболизации применялись спирали Гиантурко.

Как показал анализ результатов лечения опухолей печени (доброкачественные опухоли, первичный рак, метастазы), криодеструкция имеет существенные преимущества в достижении лечебного эффекта по сравнению с таким методом, как радиочастотная термоабляция.

Криодеструкция опухоли печени менее агрессивна к окружающим здоровым тканям печени, отсутствует интоксикационный синдром, меньше риск послеоперационного кровотечения, формирования абсцесса и гемобилии. После криодеструкции опухолевого очага зона воздействия быстро заполняется тканью в отличие от РЧТА, когда длительно существует полость, заполненная разрушенным тканевым детритом. В наших исследованиях число послеоперационных осложнений при выполнении криодеструкции опухолей печени оказалось достоверно ниже, чем при РЧТА (табл.3.1.3).

Таблица 3.1.3

**Характер послеоперационных осложнений при локальном  
(криодеструкция и радиочастотная абляция) воздействии на опухоли  
печени**

| Осложнения   | Вид воздействия |     |                             |      |
|--|-----------------|-----|-----------------------------|------|
|  | криовоздействие |     | радиочастотная термоабляция |      |
|  | кол-во          | %   | кол-во                      | %    |
| Интоксикационный синдром                               | 15              | 3,4 | 98                          | 46,2 |
| Формирование внутрипеченочных абсцессов                | 7               | 1,6 | 26                          | 12,3 |
| Печеночная недостаточность                             | 12              | 2,7 | 19                          | 9,0  |
| Формирование желчных свищей                            | 13              | 2,9 | 17                          | 8,0  |
| Отграниченный или распространенный перитонит           | 3               | 0,7 | 8                           | 6,6  |
| Абсцессы брюшной полости                               | 2               | 0,5 | 7                           | 3,3  |
| Желчеистечение в брюшную полость                       | 8               | 1,8 | 9                           | 7,4  |
| Внутрибрюшное кровотечение                             | 0               | 0   | 2                           | 0,9  |
| Кровотечение в полость деструкции                      | 0               | 0   | 3                           | 1,4  |
| Гематобилия  | 0               | 0   | 2                           | 0,9  |
| Правосторонний пневмоторакс                            | 1               | 0,2 | 3                           | 1,4  |
| Правосторонняя нижнедолевая пневмония                  | 3               | 0,7 | 3                           | 1,4  |
| Почечная недостаточность                               | 0               | 0   | 1                           | 0,5  |
| Острый панкреатит                                      | 1               | 0,2 | 1                           | 0,5  |
| Острая язва верхних отделов желудочно-кишечного тракта | 2               | 0,5 | 15                          | 12,3 |
| Тромбоэмболия ветвей легочной артерии                  | 3               | 0,7 | 2                           | 0,9  |
| Острая сердечная недостаточность                       | 1               | 0,2 | 2                           | 0,9  |

О лучшей переносимости больными криовоздействия свидетельствуют данные послеоперационной летальности, которая почти в два раза оказалась ниже по сравнению с больными, которым применялось РЧТА (табл. 3.1.4).

**Таблица 3.1.4**

**Послеоперационная летальность при локальном криовоздействии на опухоли печени**

| Метод лечения  | Количество больных, абс. | Количество умерших |     |
|--|--------------------------|--------------------|-----|
|  |                          | абс.               | %   |
| Криодеструкция как самостоятельный метод                                     | 292                      | 5                  | 1,7 |
| Криодеструкция после регионарной химиоэмболизации (эмболизации)              | 154                      | 3                  | 1,9 |
| Радиочастотная термоабляция как самостоятельный метод                        | 126                      | 4                  | 3,2 |
| Радиочастотная термоабляция после регионарной химиоэмболизации (эмболизации) | 86                       | 3                  | 3,5 |

В процессе исследования было установлено, что криодеструкция может быть использована как для ликвидации, так и для значительного уменьшения объема опухолевых очагов в печени с переводом их в резектабельное состояние. Такая тактика применима для подготовки пациента к радикальному хирургическому вмешательству, когда в силу объёма или характера расположения опухоли, а также по состоянию больного произвести радикальное вмешательство не представляется возможным. Кроме того, разрушение части объема опухоли создаёт благоприятные условия для проведения как системной, так и регионарной химиотерапии

Эффективным криовоздействие оказалось и при лечении множественных метастатических очагов печени, особенно в случаях метастазирования опухолей, локализирующих в толстой кишке

Анализ лечения больных метастатическим поражением печени в отдалённом периоде показал, что наилучшие результаты могут быть

достигнуты при криодеструкции метастазов колоректального рака (табл. 3.1.5).

**Таблица 3.1.5**

**Безрецидивная выживаемость при применении локальных методов термовоздействия у больных с метастатическим поражением печени (колоректальный рак) в период с 2006 по 2011 год\***

| Метод лечения   | Количество оцененных больных, абс. (%) | Период наблюдения |      |              |      |              |      |
|---|--|-------------------|------|--------------|------|--------------|------|
|   |  | 1 год             |      | 3 года       |      | 5 лет        |      |
|   |  | кол-во, абс.      | %    | кол-во, абс. | %    | кол-во, абс. | %    |
| Криодеструкция в сочетании с системной химиотерапией              | 102                                    | 72                | 70,6 | 24           | 23,5 | 19           | 18,6 |
| Криодеструкция в сочетании с химиоэмболизацией                    | 68                                     | 49                | 72,1 | 19           | 27,9 | 14           | 20,6 |
| Радиочастотная термоабляция в сочетании с системной химиотерапией | 53                                     | 37                | 69,8 | 18           | 22,6 | 10           | 18,9 |
| Радиочастотная термоабляция в сочетании с химиоэмболизацией       | 32                                     | 23                | 71,8 | 9            | 28,1 | 28,1         | 21,8 |
| Химиоэмболизация как самостоятельный метод                        | 72                                     | 48                | 66,7 | 14           | 19,5 | 11           | 15,3 |
| Системная химиотерапия**  | 227                                    | 138               | 60,8 | 43           | 18,9 | 22           | 9,7  |

\*Включены больные с наличием от 3 до 6 метастатических очагов диаметром не более 3 см.

\*\*Анализ применения схемы Folfox + авастин.

Было установлено достоверное увеличение числа больных выживших в первый год послеоперационного периода после применения криодеструкции и радиочастотной термоабляции по сравнению с числом больных, которые перенесли химиоэмболизацию и системную химиотерапию. К пятому году удельный вес безрецидивной выживаемости в группах больных, которым выполнялась криодеструкция и радиочастотная термоабляция, был примерно одинаков и колебался от 17,5 до 22%. В то же время число переживших пятилетний срок после химиоэмболизации печеночных сосудов составил 15,3%, а после системной химиотерапии 9,7%.

Таким образом, криодеструкция оказалась достаточно эффективным методом воздействия, особенно в сочетании с химиоэмболизацией, не уступающим в своей эффективности радиочастотной термоабляции и превосходящим такие методы лечения, как химиоэмболизация (как самостоятельный метод) и системная химиотерапия.

Что касается применения методов термовоздействия при лечении больных первичным раком печени, то их эффект был менее значим, чем при лечении метастазов колоректального рака. Тем не менее, лишь с помощью этих методов (криовоздействие и РЧТА) удалось продлить жизнь больным до 2 лет (табл. 3.1.6).

Таблица 3.1.6

**Медиана выживаемости при применении локальных методов  
термовоздействия  
у больных с первичным раком печени (период наблюдения 2006-2011)**

| Метод лечения   | Количество<br>оцененных<br>больных,<br>абс. (%) | Продолжительность жизни |      |                     |      |                     |      |                     |      |
|---|---|-------------------------|------|---------------------|------|---------------------|------|---------------------|------|
|   |   | до 3 мес.               |      | до 6 мес.           |      | до 12 мес.          |      | до 2 лет            |      |
|   |   | кол-<br>во,<br>абс.     | %    | кол-<br>во,<br>абс. | %    | кол-<br>во,<br>абс. | %    | кол-<br>во,<br>абс. | %    |
| Криовоздействие как самостоятельный метод                   | 60<br>(92,3)                                    | 50                      | 83,3 | 26                  | 43,3 | 8                   | 13,3 | 5                   | 8,3  |
| Криодеструкция в сочетании с химиоэмболизацией              | 40<br>(95,5)                                    | 38                      | 90,4 | 22                  | 52,4 | 9                   | 21,4 | 7                   | 16,7 |
| Радиочастотная термоабляция как самостоятельный метод       | 31<br>(91,2)                                    | 23                      | 74,2 | 12                  | 38,7 | 5                   | 16,1 | 3                   | 9,6  |
| Радиочастотная термоабляция в сочетании с химиоэмболизацией | 28<br>(100,4)                                   | 22                      | 78,6 | 11                  | 39,3 | 6                   | 21,4 | 4                   | 14,2 |
| Химиоэмболизация как самостоятельный метод                  | 23  | 20                      | 86,9 | 8                   | 34,8 | 2                   | 8,7  | 0                   | 0    |

В остальных случаях, после применения системной химиотерапии, лучевой терапии, химиоэмболизации, больные жили не более одного года. При этом с помощью криодеструкции в сочетании с химиоэмболизацией до 6 месяцев удалось продлить жизнь более 50% больным, что не удавалось при применении других видов воздействия. Важным лечебным фактором явилось возможность перевода с помощью криодеструкции опухоли из нерезектабельного состояния в резектабельное. Таких пациентов с метастатическим раком печени было 76 человек, а при первичном раке – 26 человек. Этим больным в период от 3 до 9 месяцев были произведены повторные вмешательства во время которых были произведены либо один из видов гемигепатэктомий, либо сегменториентированная резекция печени.

## **Криовоздействие при резекциях печени**

В последние годы хирургические вмешательства на печени широко вошли в клиническую практику. Они применяются как при злокачественных, так и при доброкачественных опухолях, а также метастатическом поражении печени. Следует согласиться, что при первичных опухолях наиболее радикальным вмешательством является трансплантация донорской печени. Особенно это касается случаев возникновения рака на фоне цирроза печени, что происходит более чем в 75% случаев. Однако, существующие трудности с подбором доноров и забором донорского материала, создают предпосылки для вынужденного применения гемигепатэктомий или сегменториентированных резекций. В таких случаях возникает высокий риск развития печеночной недостаточности в послеоперационном периоде, даже если объём оставленной части печени составляет более 40%. Сохраняется высокий риск рецидивов опухоли. Край резекции может проходить менее чем в одном сантиметре (R1) от края опухоли или даже непосредственно по краю опухоли (R2) с оставлением опухолевых клеток или ее ткани на раневой поверхности оставшейся части печени. В таких случаях продолженный рост или рецидив опухоли становится неизбежным. Одним из действенных методов, способных улучшить результаты лечения после выполнения резекции печени может явиться использование криоскальпеля, а также криовоздействия на опухолевую ткань до мобилизации печени и резекции пораженного участка, а также на раневую поверхность оставшейся части печени после резекции.

Таким образом, нами были определены **показания к применению криовоздействия при выполнении резекции печени: близкорасположенная (15-20 мм) опухоль от предполагаемого места резекции; необходимость уменьшить объём хирургического вмешательства до сегменториентированной или даже атипичной**

**резекции; при вынужденном оставлении клеток и тканей опухоли на раневой поверхности оставшейся части печени.**

В 80-х годах была начата работа по созданию криоинструментов, которые могли бы с успехом использоваться при резекциях печени, в том числе и при опухолевом поражении.

Все виды созданных режущих криоинструментов прошли стендовые исследования, были опробированы в эксперименте и внедрены в клиническую практику. В процессе исследований, проведенных у 140 больных с опухолевым поражением печени было установлено, что с помощью криорезекции с использованием криоультразвукового и криовиброскальпелей были получены преимущества как перед стандартным хирургическим вмешательством, так и при применении других современных методов, включая ультразвуковую диссекцию и радиочастотную термоабляцию. В частности, с помощью криорезекции достоверно определено уменьшение кровопотери по сравнению со стандартными операциями. При этом объем кровопотери сравним с кровопотерей при использовании перед рассечением печеночной ткани насадки «Habib 4х». Улучшается визуализация сосудистых и протоковых структур печени по линии ее рассечения, что облегчает поиск и лигирование средних и крупных сосудов и протоков. Использование криоскальпеля за счет предельно низкой температуры ( $-160^{\circ}\text{C}$  -  $-190^{\circ}\text{C}$ ), ультразвука или вибрации происходит надежная остановка паренхиматозного кровотечения из плоскости разреза оставшейся ткани печени. Повышается абластичность вмешательства, особенно если разрез проходит на расстоянии менее 20 мм от края опухоли.

Анализ результатов использования криоаппаратуры при резекциях печени дан на основании изучения 1052 наблюдений за больными, которым была выполнена резекция печени по поводу опухолей (доброкачественных и злокачественных) и метастазов (табл 3.2.1).

Таблица 3.2.1.

**Характер опухолевого поражения печени, при котором хирургическое вмешательство дополнялось криовоздействием**

| Характер опухолевого поражения           | к-во больных | %    |
|--|--------------|------|
| Гепатоцеллюлярный рак                    | 286          | 27,2 |
| Холангиоцеллюлярный рак                  | 93           | 8,8  |
| Метастатическое поражение печени         | 635          | 60,4 |
| Доброкачественные новообразования печени | 38           | 3,6  |
| Всего                                    | 1052         | 100  |

Чаще всего операции выполнялись по поводу метастатического поражения печени. Основной причиной метастазирования являлся колоректальный рак – 432 (68,0%). Согласно Международной классификации TNM (2010) чаще всего больные оперировались со 2-ой и 3-ей стадиями заболевания

У 60,0% больных первичный рак печени возник на фоне цирроза или хронического гепатита. Операции в 50,6% случаев носили стандартный характер с выполнением право- или левосторонней гемигепатэктомии. Реже производились расширенные право- или левосторонние гемигепатэктомии, а также сегменториентированные и атипичные резекции (табл. 3.2.3).

Таблица 3.2.3

**Характер хирургических вмешательств, при которых использовалось криовоздействие**

| Характер операций                                     | к-во больных | %    |
|---|--------------|------|
| Право- или левосторонняя гемигепатэктомия             | 532          | 50,6 |
| Расширенная право- или левосторонняя гемигепатэктомия | 206          | 19,6 |
| Сегменториентированные резекции                       | 199          | 18,9 |

|                    |      |      |
|--------------------|------|------|
| Атипичные резекции | 115  | 10,9 |
| Всего              | 1052 | 100  |

Таким образом, в процессе выполнения хирургических вмешательств по поводу первичного и метастатического рака печени с целью повышения абластичности операций, профилактики рецидивов опухоли, а в случаях R1 и R2 резекций – продолженного роста, надёжным способом является криовоздействие, которое может быть выполнено на опухолевый узел до резекции и на раневую поверхность оставшейся части печени после одного из видов гемигепатэктомии или сегменториентированной резекции. Об этом свидетельствуют ближайшие и отдалённые результаты.

Как показал анализ лечения больных в ближайшем послеоперационном периоде число осложнений у больных с применением криовоздействия оказалось ниже чем при стандартном выполнении вмешательства (табл. 3.2.4). Достоверно ниже было число больных с желчеистечением, формированием гематомы в зоне резекции и внутрипеченочных абсцессов.

**Таблица 3.2.4**

**Осложнения после гемигепатэктомий в послеоперационном периоде, связанные с хирургическим вмешательством\***

| Осложнения  | Характер операции            |      |          |      |                              |      |          |      |
|---|------------------------------|------|----------|------|------------------------------|------|----------|------|
|   | расширенные гемигепатэктомии |      |          |      | стандартные гемигепатэктомии |      |          |      |
|   | основная группа              |      | контроль |      | основная группа              |      | контроль |      |
|   | абс.                         | %    | абс.     | %    | абс.                         | %    | абс.     | %    |
| Желчеистечение, желчный свищ                                    | 48                           | 23,3 | 98       | 33,3 | 86                           | 16,2 | 128      | 22,8 |
| Гематома в зоне резекции  | 27                           | 13,1 | 52       | 17,7 | 61                           | 11,5 | 96       | 17,1 |
| Кровотечение из зоны резекции, потребовавшее повторной операции | 0                            | 0    | 18       | 61,0 | 0                            | 0    | 26       | 4,9  |
| Прогрессирование печеночной недостаточности                     | 65                           | 31,6 | 96       | 32,7 | 80                           | 15,0 | 74       | 13,2 |
| Абсцесс области зоны  | 24                           | 11,7 | 48       | 16,3 | 53                           | 10,0 | 66       | 11,7 |

|  |     |     |     |      |     |     |     |      |
|--|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|------|
| резекции   |     |     |     |      |     |     |     |      |
| Внутрипеченочный абсцесс                                       | 9   | 4,4 | 12  | 4,1  | 43  | 8,8 | 68  | 12,0 |
| Кровотечение из острых язв и эрозий желудочно-кишечного тракта | 20  | 9,7 | 34  | 11,6 | 41  | 7,7 | 62  | 11,0 |
| Нижнедолевая пневмония, плеврит, лимфоррея                     | 17  | 8,3 | 24  | 8,2  | 36  | 6,8 | 48  | 8,5  |
| Нагноение операционной раны                                    | 14  | 6,8 | 18  | 6,1  | 21  | 4,0 | 30  | 5,3  |
| Эвентрация   | 6   | 2,9 | 8   | 2,7  | 9   | 1,7 | 8   | 1,4  |
| Паралитическая или спаечная кишечная непроходимость            | 3   | 1,5 | 5   | 1,7  | 7   | 1,3 | 9   | 1,6  |
| Всего  | 233 |     | 413 |      | 437 |     | 615 |      |

\* - основная группа – с применением криовоздействия, контрольная группа – без применения криовоздействия.

Послеоперационная летальность чаще всего наблюдалась у больных с расширенными право- или левосторонними гемигепатэктомиями (табл 3.2.5). В обеих группах больных она была одинаковой – 9,2 и 9,9% соответственно в основной и контрольной группах. В то же время, при выполнении стандартных гемигепатэктомий, в группе больных, где производилось криовоздействие число умерших было достоверно ниже по сравнению с контрольной группой и составило 4,5%. В целом же, летальность в основной группе составила 4,8%, в контрольной – 7,2%.

**Таблица 3.2.5**

**Послеоперационная летальность  
у больных с резекцией печени**

| Характер хирургического вмешательства                 | Группа больных            |     |                              |     |
|---|---------------------------|-----|------------------------------|-----|
|   | умершие в основной группе |     | умершие в контрольной группе |     |
|   | кол-во, абс.              | %   | кол-во, абс.                 | %   |
| Стандартная право- или левосторонняя гемигепатэктомия | 24                        | 4,5 | 38                           | 6,8 |
| Расширенная право- или левосторонняя гемигепатэктомия | 19                        | 9,2 | 29                           | 9,9 |

|                                 |    |     |    |     |
|---------------------------------|----|-----|----|-----|
| Сегменториентированные резекции | 6  | 3,0 | 3  | 3,9 |
| Атипичные резекции              | 1  | 0,9 | 1  | 1,9 |
| Всего                           | 50 | 4,8 | 71 | 7,2 |

Что же касается отдалённых результатов, то здесь наблюдается явное преимущество у группы больных, операция которым сопровождалась криовоздействием (табл. 3.2.6, 3.2.7).

**Таблица 3.2.6**

**Отдаленные результаты лечения злокачественных опухолей печени  
(% безрецидивной выживаемости)**

| Характер опухоли                  | Выживаемость, % |       |       |       |                    |       |       |       |
|-----------------------------------|-----------------|-------|-------|-------|--------------------|-------|-------|-------|
|                                   | основная группа |       |       |       | контрольная группа |       |       |       |
|                                   | к-во<br>больных | 1 год | 3 год | 5 год | к-во<br>больных    | 1 год | 3 год | 5 год |
| Гепатоцеллюлярный рак             | 185             | 78,4  | 64,9  | 44,3  | 151                | 65,6  | 47,6  | 29,8  |
| Холангиоцеллюлярный рак           | 60              | 75,0  | 58,3  | 30,0  | 73                 | 67,1  | 35,6  | 24,7  |
| Метастазы колоректального рака    | 221             | 90,5  | 67,9  | 48,9  | 148                | 77,7  | 47,3  | 37,8  |
| Метастазы не колоректального рака | 52              | 76,9  | 57,7  | 40,4  | 65                 | 63,1  | 43,1  | 30,8  |

**Таблица 3.2.7**

**Отдаленные результаты лечения злокачественных опухолей печени  
(медиана, мес.)**

| Характер опухоли                  | Продолжительность жизни, мес. |                    |
|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------|
|                                   | основная группа               | контрольная группа |
| Гепатоцеллюлярный рак             | 72                            | 58                 |
| Холангиоцеллюлярный рак           | 39                            | 30                 |
| Метастазы колоректального рака    | 49                            | 40                 |
| Метастазы не колоректального рака | 38                            | 32                 |

Так, в течение трёхлетний послеоперационный безрецидивный период наблюдался у 64,9% больных гепатоцеллюлярным раком основной группы и 47,6% - у контрольной группы. Пять лет безрецидивно прожили 44,3% больных основной группы и 29,8% - контрольной. Такая же тенденция наблюдалась и в группе радикально оперированных по поводу холангиоцеллюлярного рака. В меньшей степени это касалось метастатического поражения печени. Хотя, во всех группах больных которым во время хирургического вмешательства использовалось криодействие результаты были достоверно лучше, чем в контрольной группе. Медиана выживаемости в основной группе во всех наблюдениях была выше, чем у больных контрольной группы.

Таким образом, криодействие при радикальных операциях по поводу злокачественных опухолей печени является эффективным средством, которое способно снизить количество послеоперационных осложнений и летальность, уменьшить число рецидивов заболевания, увеличить продолжительность жизни пациентов.

## Криохирургия как самостоятельный метод лечения рака поджелудочной железы

Криовоздействие, как самостоятельный метод лечения рака поджелудочной железы, было применено у больных, которым по каким-либо причинам было отказано в выполнении радикальных операций.

Табл. 4.1.1.

### Характеристика больных, которым применялся криохирургический метод лечения

| Локализация опухоли | Количество больных | %    |
|---------------------|--------------------|------|
| Головка             | 68                 | 24,9 |
| Тело                | 98                 | 35,9 |
| Хвост               | 31                 | 11,4 |
| Головка и тело      | 30                 | 11,0 |
| Тело и хвост        | 28                 | 10,2 |
| Тотальное поражение | 18                 | 6,6  |
| Всего               | 273                | 100  |

Табл. 4.1.2.

### Морфологическая характеристика опухолей

| Морфологическая характеристика | Количество больных | %    |
|--------------------------------|--------------------|------|
| Протоковый рак                 | 230                | 84,2 |
| Эндокринно-клеточный рак       | 18                 | 6,6  |
| Ацинарно-клеточный рак         | 15                 | 5,5  |
| Редко встречающиеся формы рака | 10                 | 3,7  |
| Всего                          | 273                | 100  |

Табл. 4.1.3.

### Оценка резектабельности опухоли

| Резектабельность опухоли | Количество больных | %    |
|--------------------------|--------------------|------|
| Резектабельные формы     | 73                 | 26,7 |

|  |     |      |
|--|-----|------|
| Нерезектабельные формы, но без отдалённых метастазов | 138 | 50,6 |
| Нерезектабельные формы, но с отдалёнными метастазами | 62  | 22,7 |
| Всего  | 273 | 100  |

Более чем в половине случаев криодеструкция опухоли производилась при запущенных формах ракового процесса. Основным показанием к воздействию сверхнизких температур на опухолевый узел был выраженный болевой симптом. В тех случаях, когда опухоль была резектабельной, однако наличие тяжелой степени механической желтухи, гнойный холангит, сочетание механической желтухи с тяжелой сопутствующей патологией или наличие тяжелой сопутствующей патологии со стороны жизненно важных органов и систем организма у больных без желтухи не позволяли произвести радикальное хирургическое вмешательство. Основная задача криовоздействия в таких случаях состояла в разрушении как можно большего количества опухолевой ткани и, таким образом, созданию более благоприятных условий для химиотерапевтического и/или лучевого воздействия. Кроме того, такого рода операция, после ликвидации механической желтухи и холангита, имела цель подготовить пациентов к радикальному хирургическому вмешательству.

Таким образом, криовоздействие неоперабельных форм рака поджелудочной железы имело целью непосредственное разрешение опухолевого узла, которое происходило полностью или частично, что зависело от объёма поражения опухолью органа. Кроме того, разрушение с последующим отторжением опухолевой ткани способствовало снижению или даже полному устранению болевого синдрома и раковой интоксикации. Оптимальным вариантом при неоперабельных размерах опухолей железы

следует считать проведение радикального хирургического вмешательства в ближайшем или отдалённом периодах.



## Криовоздействие при радикальных операциях по поводу рака поджелудочной железы

Поиски повышения эффективности радикальных вмешательств на поджелудочной железе по поводу злокачественных образований привели к необходимости использования различных дополнительных методов, позволяющих улучшить абластичность хирургического вмешательства и, таким образом, уменьшить число рецидивов заболевания, а также генерализации процесса в виде метастазирования в печень и другие органы и ткани организма. Внедрение криовоздействия и последующее изучение клинического материала позволили нам сделать вывод о необходимости применения предельно низких температур с начала хирургического вмешательства и в последующем, вплоть до удаления поражённого опухолью участка или всей поджелудочной железы. Под нашим наблюдением находилось 684 больных с раком поджелудочной железы, которым в процессе хирургического вмешательства проводилась заморозка опухоли с прилежащими к ней тканями (табл. 4.2.1, 4.2.2).

Таблица 4.2.1

Локализация опухоли в поджелудочной железе у больных основной группы

| Локализация опухоли в поджелудочной железе    | Количество больных |       |
|---|--------------------|-------|
|   | абс.               | %     |
| Головка                                       | 374                | 54,7  |
| Тело  | 109                | 15,9  |
| Хвост   | 105                | 15,3  |
| Тело и хвост                                  | 70                 | 5,9   |
| Головка и тело                                | 31                 | 4,5   |
| Тотальное поражение или мультицентричный рост | 25                 | 3,7   |
| Всего   | 684                | 100,0 |

Таблица 4.2.2

Морфологическая характеристика опухолей  
у больных основной группы

| Морфологическая характеристика | Количество больных |       |
|--------------------------------|--------------------|-------|
|                                | абс.               | %     |
| Протоковый рак                 | 507                | 82,9  |
| Эндокринно-клеточный рак       | 63                 | 9,2   |
| Ацинарно-клеточный рак         | 36                 | 5,3   |
| Редко встречающиеся формы рака | 18                 | 2,6   |
| Всего                          | 684                | 100,0 |

Гистологические исследования показали, что большую часть больных (82,9%) составляют пациенты с протоковым раком. Они же составляют основную проблему лечения, так как пятилетняя выживаемость этих больных в большинстве клиник не превышает 10%. Поэтому для дальнейшего анализа мы выбрали именно эту группу пациентов, распределив их согласно Международной классификации TNM (2002) (табл. 4.2.3).

Таблица 4.2.3

Распределение больных основной группы с протоковым раком  
поджелудочной железы согласно Международной классификации  
по системе TNM (2002)

| Степень распространенности                     | Количество больных |       |
|--|--------------------|-------|
|  | абс.               | %     |
| T <sub>1-2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> | 141                | 24,9  |
| T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>   | 225                | 39,7  |
| T <sub>4</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>   | 85                 | 15,0  |
| T <sub>1-3</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> | 88                 | 15,5  |
| T <sub>4</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>   | 28                 | 4,9   |
| Всего  | 567                | 100,0 |

Контрольную группу составили 336 пациентов, которым выполнено хирургическое вмешательство без криовоздействия. По локализации опухоли, распространенности и морфологической структуре основная и контрольная группа имели одинаковую структуру (табл. 4.2.4, 4.2.5, 4.2.6).

Таблица 4.2.4

**Локализация опухоли в поджелудочной железе  
у больных контрольной группы**

| Локализация опухоли в поджелудочной железе    | Количество больных |       |
|---|--------------------|-------|
|   | абс.               | %     |
| Головка                                       | 168                | 50,0  |
| Тело  | 32                 | 9,59  |
| Хвост   | 45                 | 13,4  |
| Тело и хвост                                  | 38                 | 11,3  |
| Головка и тело                                | 28                 | 8,3   |
| Тотальное поражение или мультицентричный рост | 25                 | 7,5   |
| Всего   | 336                | 100,0 |

Таблица 4.2.5

**Морфологическая характеристика опухолей  
у больных контрольной группы**

| Морфологическая характеристика | Количество больных |       |
|--------------------------------|--------------------|-------|
|                                | абс.               | %     |
| Протоковый рак                 | 296                | 88,1  |
| Эндокринно-клеточный рак       | 20                 | 5,9   |
| Ацинарно-клеточный рак         | 14                 | 4,2   |
| Редко встречающиеся формы рака | 6                  | 1,8   |
| Всего                          | 336                | 100,0 |

Таблица 4.2.6

**Распределение больных контрольной группы с протоковым раком поджелудочной железы согласно международной классификации по системе TNM (2002)**

| Степень распространенности                     | Количество больных |       |
|--|--------------------|-------|
|  | абс.               | %     |
| T <sub>1-2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> | 86                 | 29,1  |
| T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>   | 109                | 36,8  |
| T <sub>4</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>   | 37                 | 12,5  |
| T <sub>1-3</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> | 46                 | 15,5  |
| T <sub>4</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>   | 18                 | 6,1   |
| Всего  | 296                | 100,0 |

Характер хирургических вмешательств в основной и контрольной группах представлен в табл.4.2.7.

Таблица 4.2.7

**Характер основных хирургических вмешательств у больных раком поджелудочной железы основной и контрольной групп**

| Операции   | Группа больных |       |              |       |
|--|----------------|-------|--------------|-------|
|  | основная       |       | контрольная  |       |
|  | кол-во, абс.   | %     | кол-во, абс. | %     |
| Панкреатодуоденальная или панкреатогастродуоденальная резекция | 386            | 56,4  | 176          | 52,4  |
| Субтотальная дистальная резекция                               | 153            | 22,4  | 79           | 23,5  |
| Панкреатэктомия  | 145            | 21,2  | 81           | 24,1  |
| Всего  | 684            | 100,0 | 336          | 100,0 |

Хирургические вмешательства с лимфодиссекцией по D<sub>3</sub> при панкреатодуоденальной или панкреатогастродуоденальной резекции были выполнены у 62 (16,1%) больных основной группы и у 52 (29,5%) больных контрольной группы, при субтотальной дистальной резекции, соответственно, - у 24 (15,7%) и 24 (30,4%), при панкреатэктомиях – у 12 (8,3) и у 16 (19,8%) больных.

Расширенные операции производились чаще всего при выполнении панкреатодуоденальной или панкреатогастродуоденальной резекциях. Так, в основной группе такие операции выполнены 105 (15,4%) больным, в контрольной группе – 42 (12,5%) больным.

При этом чаще всего дополнительно производилась резекция сосудов (нижняя полая вена, верхнебрыжеечная вена, верхнебрыжеечная и воротная вены, верхнебрыжеечная артерия, чревный ствол). Таких операций было выполнено 68 (64,8%) больным основной группы и 29 (69,1%) больным контрольной группы.

В основной группе все хирургические вмешательства производились с использованием криовоздействия на зону железы, пораженную опухолью.

При этом была разработана и внедрена методика нахождения удаляемого участка, а в случаях панкреатэктомии – всей железы в замороженном состоянии путем воздействия предельно низких температур. Как показал анализ результатов лечения, наиболее эффективным метод оказался при проведении радикальных хирургических вмешательств.

### **Результаты радикальных операций по поводу рака поджелудочной железы**

Нами был проведен анализ результатов лечения основной (с криовоздействием) и контрольной (без криовоздействия) групп больных. Было определено, что послеоперационные осложнения, непосредственно связанные с операциями, имеют в целом одинаковую структуру (табл. 4.2.4.1).

Таблица 4.2.4.1

Ранние послеоперационные осложнения у больных основной и контрольной групп, перенесших радикальные операции по поводу рака поджелудочной железы, связанные с хирургическим вмешательством, повлиявшие на продолжительность и исход лечения

| Осложнения   | Группа больных |      |             |      |
|--|----------------|------|-------------|------|
|  | основная       |      | контрольная |      |
|  | кол-во         | %    | кол-во      | %    |
| Несостоятельность панкреатоюнальных анастомозов          | 56(386)        | 14,5 | 42(176)     | 23,9 |
| Формирование внутрибрюшных абсцессов                     | 25(684)        | 3,7  | 31(336)     | 9,2  |
| Послеоперационный местный или распространенный перитонит | 39(684)        | 5,7  | 32(336)     | 9,5  |
| Лимфорея   | 98(684)        | 14,3 | 41(336)     | 12,2 |
| Панкреатит оставшейся культи поджелудочной железы        | 153(539)       | 28,4 | 99(255)     | 38,8 |
| Кровотечение из операционной зоны                        | 22(684)        | 3,2  | 12(336)     | 3,6  |
| Вторичный сахарный диабет                                | 218(298)       | 73,2 | 109(160)    | 68,1 |
| Ранняя спаечная или паралитическая непроходимость        | 34(684)        | 5,0  | 15(336)     | 4,5  |

|  |          |      |         |      |
|--|----------|------|---------|------|
| Послеоперационная пневмония  | 135(684) | 27,0 | 59(336) | 17,6 |
| Острые язвы и эрозии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, осложненные кровотечением | 48(684)  | 7,0  | 28(336) | 8,3  |
| Нагноение послеоперационной раны   | 75(684)  | 11,0 | 48(336) | 14,3 |
| Эвентрация   | 25(684)  | 3,7  | 14(336) | 4,2  |
| Забрюшинные флегмоны   | 12(684)  | 1,8  | 8(336)  | 2,4  |
| Гнойный холангит с формированием абсцессов печени  | 35(531)  | 6,6  | 16(257) | 4,8  |
| Тромбоэмболические нарушения   | 54(684)  | 7,9  | 28(336) | 8,3  |
| Стойкое нарушение эвакуаторной функции желудка   | 195(531) | 36,7 | 97(257) | 34,6 |
| Формирование панкреатических свищей  | 77(539)  | 14,3 | 52(255) | 20,4 |
| Несостоятельность билиодигестивных анастомозов   | 52(531)  | 9,8  | 32(257) | 12,5 |
| Тромбоз воротной вены  | 49(531)  | 7,5  | 19(257) | 7,3  |

Установлено, что у больных основной группы возникли несостоятельность панкреатоюнальных анастомозов у 14,5%, у контрольной – 23,5%. Формирование внутрибрюшных абсцессов соответственно у 3,7%, и 9,2%. Значительно реже встречался панкреатит оставшейся культы поджелудочной железы, послеоперационная пневмония и послеоперационный перитонит.

Послеоперационная летальность в основной группе составила 10,1%, в контрольной – 14,6% (табл. 4.2.4.2). Особенно большая разница в этих показателях была в группе больных, которым выполнялась панкреатодуоденальная резекция и панкреатэктомия. Так, в контрольной группе послеоперационная летальность после панкреатодуоденальных резекций была на 6% выше, чем в основной, а после панкреатэктомий эта разница составила 5,3%. Отдалённые результаты представлены в таблице 4.2.4.3.

Таблица 4.2.4.2

Послеоперационная летальность больных основной и контрольной групп, радикально оперированных по поводу рака поджелудочной железы

| Операции                         | Группа больных            |      |                              |      |
|----------------------------------|---------------------------|------|------------------------------|------|
|                                  | умершие в основной группе |      | умершие в контрольной группе |      |
|                                  | кол-во                    | %    | кол-во                       | %    |
| Панкреатодуоденальная резекция   | 43                        | 11,1 | 30                           | 17,1 |
| Дистальная субтотальная резекция | 5                         | 3,3  | 3                            | 3,7  |
| Панкреатэктомия                  | 21                        | 14,5 | 16                           | 19,8 |
| Всего                            | 69                        | 10,1 | 49                           | 14,6 |

Таблица 4.2.4.3.

**Отдаленные результаты радикально оперированных по поводу протокового рака поджелудочной железы больных (% безрецидивной выживаемости)\***

| Группа больных                                     | Количество больных (%) | Выживаемость, %   |      |        |      |        |      |
|--|------------------------|-------------------|------|--------|------|--------|------|
|  |                        | период наблюдения |      |        |      |        |      |
|  |                        | 1 год             |      | 3 года |      | 5 лет  |      |
|  |                        | кол-во            | %    | кол-во | %    | кол-во | %    |
| Основная группа (с применением криодеструкции)     | 375                    | 286               | 76,3 | 123    | 32,8 | 62     | 16,5 |
| Контрольная группа (без применения криодеструкции) | 196                    | 122               | 62,2 | 39     | 19,9 | 16     | 8,2  |

\*Исключены больные, умершие от сопутствующей патологии или других заболеваний, не связанных с основным заболеванием.

Данные представлены за период 2002-2011 год. Было установлено, что уже в первый год после хирургического вмешательства удельный вес больных с безрецидивным течением составил 76,3%. В контрольной группе этот показатель составил 62,2%. В дальнейшем разрыв увеличивался и к

пятому году наблюдения число выживших больных с применением криодеструкции составило 16,5%, а в контрольной группе – 8,2%.

Таким образом, результатом криовоздействия во время хирургического вмешательства по поводу протокового рака поджелудочной железы стало двукратное улучшение результатов лечения больных.

## Выводы

1. Разработано математическое моделирование воздействия предельно низкими температурами на биологические ткани с введением понятия «коэффициент эффективной теплопроводности», который интегрально учитывает тепловые потоки в исследуемых органах и тканях, что является принципиально новым подходом к конструированию криохирургической аппаратуры и разработке оптимальных режимов при ее практическом применении.
2. Исследование теоретических и практических аспектов криовоздействия на биологические ткани позволили создать новую отечественную криохирургическую технику (криоаппараты, криоапликаторы, криозонды), позволяющую значительно повысить эффективность криовоздействия на интенсивно кровоснабжаемые и теплоемкие органы и ткани организма.
3. Проведенные фундаментальные исследования воздействия предельно низких температур на опухоли печени и поджелудочной железы позволили сформировать основные принципы криовоздействия, заключающиеся в многократности заморозки, длительности криовоздействия до 10 минут, увеличение объёма заморозки до  $210\text{см}^3$ , что в 90% случаев обеспечивает эффективность лечения.
4. Разработанная методика криовоздействия при радикальных операциях позволяет повысить трёхлетнюю выживаемость при резектабельном гепатоцеллюлярном раке по сравнению со стандартными операциями и равными условиями комплексного лечения после применения методов криовоздействия увеличивается в 1,4 раза, а пятилетняя – в 1,5 раза; при холангиоцеллюлярном раке трёхлетняя выживаемость увеличивается в 1,6 раза, а пятилетняя – в 1,2 раза; при метастатическом поражении печени трёхлетняя выживаемость увеличивается в 1,5 раза, а пятилетняя – в 1,3 раза; при протоковом

раке поджелудочной железы трёхлетняя выживаемость увеличивается в 1,7 раза, пятилетняя – в 2 раза.

5. Доказано, что с помощью криовоздействия на опухоль печени и поджелудочной железы возможно не только полное разрушение опухолевого очага, но в ряде случаев перевод опухолей из неоперабельного состояния в резектабельное, а также сокращение объёма хирургического вмешательства.
6. Разработаны и внедрены новые технологии криовоздействия путём чрескожного проведения криозондов к опухоли под ультразвуковым или эндовидеохирургическим контролем, что позволяет избежать интраоперационной кровопотери, применения сильнодействующих обезболивающих и наркотических средств, сокращает до 3 суток пребывание пациентов в стационаре, более чем на половину уменьшает трудозатраты на их лечение и расходы на медикаментозное обеспечение.
7. Создана и реализована на практике программа реабилитации больных, оперированных по поводу опухолей печени и поджелудочной железы с применением криодеструкции, позволяющая обеспечить больным комфортное психологическое, физическое, интеллектуальное, духовное и эмоциональное состояние.
8. Разработанные на сертифицированном оборудовании отечественного производства методики криовоздействия при лечении опухолей печени и поджелудочной железы успешно освоены в 22 лечебных учреждениях России, а также стран ближнего и дальнего зарубежья. Общее количество больных первичным и метастатическим раком печени, а также раком поджелудочной железы, к которым было применено криовоздействие в России составило более 220 тысяч, а ежегодный экономический эффект – более 850 млн. рублей.



# **Применение криохирургии в лечении сарком мягких тканей и их рецидивов**

Применение сверхнизких температур перед и в процессе хирургического вмешательства способствует:

1. Повышению абластичности оперативного вмешательства в процессе мобилизации и удаления опухоли
2. Снижение объема интраоперационной кровопотери
3. Уменьшение объема иссечения здоровых тканей и создание выгодных условий для восстановления функций конечностей и других анатомических структур

Под нашим наблюдением находилось 52 пациента с саркомами мягких тканей и их рецидивами в возрасте от 22 до 87 лет.

Группа контроля составляла 64 пациента была сопоставима с основной по локализации, гистологическим формам СМТ, возрасту пациентов и стадиям опухолевого процесса.

Период наблюдения составил от 1,5 до 4 лет

Местный рецидив развился у 7 (13,5%) пациентов основной группы и у 14 (21,9%) пациентов контрольной группы

Отдалённые метастазы диагностированы у 5 (9,6%) пациентов основной группы и у 8 (12,5%) пациентов контрольной группы

**На основании полученных данных можно сделать вывод о достоверном уменьшении количества рецидивов сарком мягких тканей при использовании криохирургических методик в 1,5 раза.**

**Также можно отметить тенденцию к уменьшению количества пациентов с отдалёнными метастазами.**