

КРИОВОЗДЕЙСТВИЕ ПРИ РАДИКАЛЬНЫХ ГАСТРОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНЫХ РЕЗЕКЦИЯХ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ IB–IIA СТАДИИ

М. Д. Ханевич¹, А. А. Перминова^{3*}, Г. М. Манихас²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

³ Городская клиническая больница имени С. С. Юдина
115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4

Поступила в редакцию 10.06.2024 г.; принята к печати 14.03.2025 г.

С целью улучшения отдаленных результатов лечения протокового рака головки поджелудочной железы в IB–IIA стадии во время выполнения гастропанкреатодуоденальных резекций производилось криовоздействие с вовлечением в холодную зону всей ткани головки поджелудочной железы. При этом заморозка производилась дважды: 1) перед мобилизацией головки поджелудочной железы; 2) после удаления препарата на ложе ее удаленной части. Интраоперационное криовоздействие было применено у 27 пациентов с протоковым раком IB–IIA стадии. Контрольную группу составил 31 больной, которым выполнялись стандартные операции без криоабляции. Результаты обследования пациентов в сроки до 7 лет послеоперационного периода показали эффективность интраоперационного криовоздействия на опухоль. Так, среди 10 больных, оперированных с IB стадией заболевания с применением криовоздействия, через 5 лет рецидив опухоли был установлен у 1 больного. В то время как среди 12 пациентов с этой же стадией, но без применения криовоздействия, рецидив возник у 5 больных. Такая же тенденция установлена у больных, оперированных во IIA стадии заболевания.

Ключевые слова: головка поджелудочной железы, протоковый рак, криохирургия, гастропанкреатодуоденальная резекция

Для цитирования: Ханевич М. Д., Перминова А. А., Манихас Г. М. Криовоздействие при радикальных гастропанкреатодуоденальных резекциях у больных раком головки поджелудочной железы IB–IIA стадии. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2025;184(2):71–75. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2025-184-2-71-75>.

* **Автор для связи:** Алина Андреевна Перминова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: al.perminova1907@yandex.ru.

CRYOSURGERY FOR RADICAL GASTROPANCREATODUODENAL RESECTIONS IN PATIENTS WITH STAGE IB–IIA PANCREATIC HEAD CANCER

Mikhail D. Khanevich¹, Alina A. Perminova^{3*}, Georgy M. Manikhas²

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University
2, Litovskaya str., Saint Petersburg, Russia, 194100

² Pavlov University

6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia

³ City Clinical Hospital named after S. S. Yudin

4, Kolomensky proezd, Moscow, 115446, Russia

Received 10.06.2024; accepted 14.03.2025

In order to improve the long-term results of treatment of ductal cancer of the pancreatic head in stage IB–IIA, cryotherapy was performed during gastropancreatoduodenal resections involving the entire pancreatic head tissue in the cold zone. At the same time, freezing was performed twice: 1) before mobilizing the head of the pancreas; 2) after removing the drug on the bed of its removed part. Intraoperative cryotherapy was used in 27 patients with stage IB–IIA ductal cancer. The control group consisted of 31 patients who underwent standard operations without cryoablation. The results of the examination of patients within 7 years of the postoperative period showed the effectiveness of intraoperative cryotherapy on the tumor. Thus, among 10 patients operated on with stage IB of the disease using cryotherapy, tumor recurrence was detected in one patient after five years. While among 12 patients with the same stage, but without cryotherapy, a relapse occurred in 5 patients. The same trend was found in patients operated on during stage IIA of the disease.

Keywords: *pancreatic head, ductal cancer, cryosurgery, gastropancreatoduodenal resection*

For citation: Khanevich M. D., Perminova A. A., Manikhas G. M. Cryosurgery for radical gastropancreatoduodenal resections in patients with stage IB–IIA pancreatic head cancer. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2025;184(2):71–75. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2025-184-2-71-75>.

* **Corresponding author:** Alina A. Perminova, Saint Petersburg St. Pediatric Medical University, 2, Litovskaya str., Saint Petersburg, Russia, 194100. E-mail: al.perminova1907@yandex.ru.

Введение. Несмотря на широкое внедрение лучевых методов диагностики, их доступность и высокое качество, выявляемость рака поджелудочной железы на ранних стадиях заболевания остается низкой, хотя и имеет тенденцию к улучшению. Удельный вес злокачественных новообразований поджелудочной железы, выявленных в I–II стадии, из числа всех впервые выявленных злокачественных новообразований в России составляет 23,2 %, III стадии – 16,9 %, IV стадии – 58,2 % [1]. В то же время, 12 лет назад в 2011 г. удельный вес выявляемости рака поджелудочной железы I–II стадии составлял лишь 12 %. Единственным потенциально излечивающим методом протокового рака поджелудочной железы является его R0 хирургическая резекция, выполняемая на ранних стадиях заболевания [2]. Стандартной операцией при локализации протокового рака в головке поджелудочной железы в настоящее время общепризнана гастропанкреатодуоденальная резекция. Она включает резекцию головки поджелудочной железы в сочетании с тотальным иссечением мезопанкреаса и формированием гастрэнтеро-, панкреатоэнтеро- и холедохоэнтероанастомозов [3]. Ряд исследователей считают, что основным фактором неблагоприятного прогноза лечения ранних форм протокового рака головки поджелудочной железы является диссоциация раковых клеток в мезопанкреас с дальнейшим распространением их по перипанкреотическим нервным сплетениям [4]. Одной из возможностей воздействовать на этот процесс является глубокая заморозка ложа удаленной части поджелудочной железы [5]. Тем более что оптимальная степень лимфодиссекций при раке поджелудочной железы еще не достигнута, а профилактическая парааортальная лимфаденэктомия чревата жизнеугрожающими осложнениями в послеоперационном периоде.

Цель исследования – провести отдаленный анализ и дать оценку эффективности интраоперационного криовоздействия при выполнении гастропанкреатодуоденальной резекции у больных с протоковым раком поджелудочной железы IB–IIA ст.

Методы и материалы. Под нашим наблюдением с 2006 по 2024 гг. находилось 58 (100 %) больных с начальными формами рака головки поджелудочной железы. После пересмотра стадий заболевания по системе TNM в соответствии с 8-й редакцией к IB стадии были отнесены 22 (37,9 %) ранее радикально прооперированных пациента, к IIA – 36 (62,1 %) пациентов. С целью улучшения отдаленных результатов лечения рака головки под-

желудочной железы в IB–IIA стадии во время выполнения гастропанкреатодуоденальной резекции у 27 (46,6 %) больных производилось интраоперационное криовоздействие с вовлечением в холодовую зону всей ткани головки поджелудочной железы. Возраст больных колебался от 55 до 68 лет. Мужчин было 15, женщин – 12. Во всех случаях имел место протоковый рак поджелудочной железы, который был верифицирован до хирургического вмешательства – у 19 (32,8 %) больных. Результаты лечения сравнивали с 31 больным IB – IIA стадии заболевания, которым при выполнении гастропанкреатодуоденальных резекций криодеструкция не применялась. В этой группе больных также была верифицирована протоковая аденокарцинома. Основная задача криовоздействия на головку поджелудочной железы состояла в снижении вероятности прогрессирования заболевания и возникновения рецидива опухоли после радикально выполненного хирургического вмешательства. С этой целью использовали криоустановку КРИО-МТ (Россия). В качестве хладагента применялся жидкий азот. Первый сеанс криовоздействия осуществлялся перед мобилизацией головки поджелудочной железы, второй – на ложе, после удаления препарата, перед формированием анастомозов.

Зона заморозки охватывала всю опухолевую ткань с захватом 1,5–2 см свободной от опухоли ткани поджелудочной железы. Принцип криовоздействия состоял в быстром охлаждении опухоли до –185 °С с последующим ее медленным оттаиванием. Всего за сеанс криовоздействия производилось от 3 до 5 раз подачи хладагента (*рис. 1*).

Повторная заморозка осуществлялась после удаления препарата на ложе поджелудочной железы (*рис. 2*). Ее принцип состоял в покрытии всей зоны ложа удаленной части поджелудочной железы с трехкратной «заморозкой – разморозкой». Продолжительность криовоздействия составляла 5–6 мин.

Результаты и обсуждение. Как видно из представленных в *табл. 1* данных, применение интраоперационного криовоздействия на головку поджелудочной железы при выполнении гастропанкреатодуоденальной резекции у больных протоковым раком IB – IIA стадии, дало положительный результат.

Так, из 10 пациентов с IB стадии заболевания, которым во время операции применялась криодеструкция, трехлетний рубеж безрецидивного течения был преодолен всеми больными, в то же время в группе пациентов, у которых криовоздействие не применялось, рецидив опухоли в течение второго года был выявлен у 2 (16,7 %) пациентов. В груп-

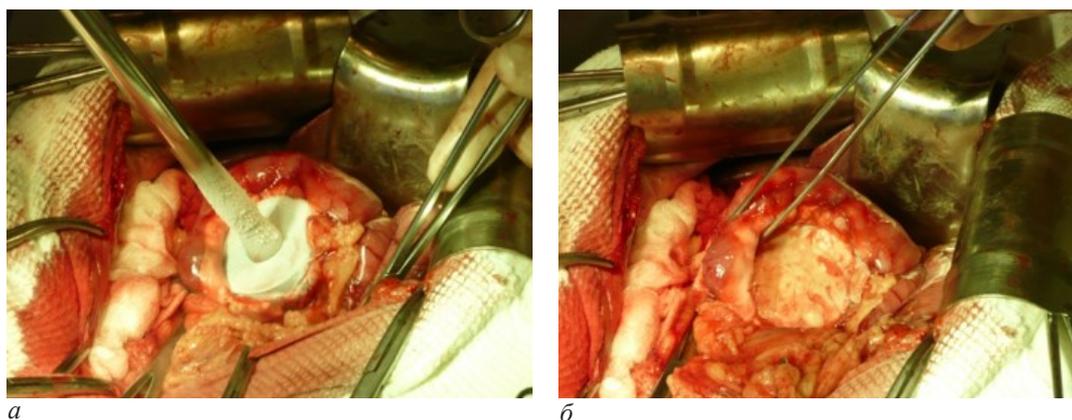


Рис. 1. Интраоперационное фото, пациент В., 67 лет, ИБ№ 7894: а – установка криоаппликатора на головку поджелудочной железы с вовлечением в зону заморозки стенки двенадцатиперстной кишки; б – результат криовоздействия на опухоль головки поджелудочной железы

Fig. 1. Intraoperative photo, patient V., 67 years old, № 7894: a – installation of a cryoapplicator on the head of the pancreas involving the wall of the duodenum in the freezing zone; б – the result of cryotherapy on a tumor of the pancreatic head

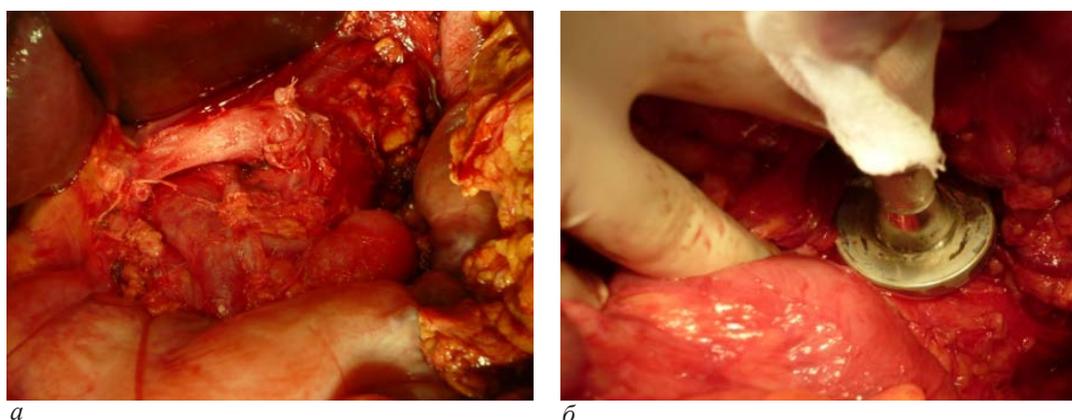


Рис. 2. Интраоперационное фото, пациент Ф., 57 лет, ИБ№ 9214: а – вид операционной зоны после гастропанкреатодуоденальной резекции; б – установка криоаппликатора с криовоздействием на ложе удаленной части поджелудочной железы

Fig. 2. Intraoperative photo, patient F., 57 years old, № 9214: a – view of the operating area after gastropancreatoduodenal resection; б – installation of a cryoapplicator with cryotherapy on the bed of the removed part of the pancreas

Таблица 1

Безрецидивная выживаемость больных радикально оперированных по поводу протокового рака головки поджелудочной железы IB–IIA стадии заболевания

Table 1

Recurrence-free survival in patients who underwent radical surgery for ductal cancer of the pancreatic head stage IB–IIA

Операция	Стадия	Выживаемость			
		Одногодичная	Трехгодичная	Пятигодичная	Семигодичная
С криовоздействием (n=27)	IB (n=10)	10 (100 %)	10 (100 %)	9 (90 %)	7 (70 %)
	IIA (n=17)	17 (100 %)	17 (100 %)	12 (70,6 %)	10 (58,8 %)
Без криовоздействия (n=31)	IB (n=12)	12 (100 %)	10 (83,3 %)	7 (58,3 %)	6 (50 %)
	IIA (n=19)	19 (100 %)	15 (48,4 %)	6 (19,4 %)	3 (9,7 %)

пе больных со IIА стадией заболевания и с применением криовоздействия рецидива заболевания в трехлетний период также не было установлено. Если криодеструкция не применялась, то в группе пациентов со IIА стадией рецидив болезни к концу третьего года наблюдения наблюдался у 4 (21,0 %) пациентов. Важным моментом является тот факт, что безрецидивный пятилетний рубеж при применении криовоздействия был преодолен

при IB стадии заболевания 9 (90,0 %) больными из 10, а при IIА стадии – 12 (70,6 %) из 17 больных. Из 12 пациентов с IB стадией, которым интраоперационное криовоздействие не применялось, пятилетний безрецидивный рубеж преодолен 7 (58,3 %) пациентами, а при IIА стадии лишь у 6 (19,4 %) из девятнадцати. Семь лет безрецидивно прожили 26 больных. Из них у 17 больных во время операции применялось криовоздействие. В табл. 2 приведен

Таблица 2

Статистический анализ безрецидивной выживаемости больных радикально оперированных по поводу протокового рака головки поджелудочной железы IB–IIA стадии заболевания

Table 2

Statistical analysis of recurrence-free survival in patients who underwent radical surgery for ductal cancer of the pancreatic head stage IB–IIA

Стадия	Группа	Медиана				Breslow (Generalized Wilcoxon)	
		Оценка	Стандартная ошибка	95 % доверительный интервал		Chi-квдрат	Значение
				Нижняя граница	Верхняя граница		
IB	С выполнением криовоздействия	84,0	7,230	69,830	98,170	0,070	p=0,792
	Без выполнения криовоздействия	78,0	38,105	3,314	152,686		
	Всего	84,0	3,459	77,220	90,780		
IIA	С выполнением криовоздействия	85,0	6,174	72,899	97,101	6,277	p=0,012
	Без выполнения криовоздействия	40,0	2,176	35,734	44,266		
	Всего	47,0	18,750	10,250	83,750		

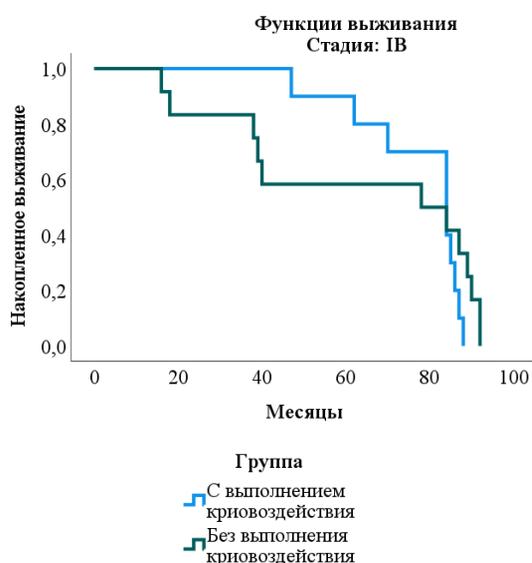


Рис. 3. Результаты хирургического лечения больных IB стадией РПЖ

Fig. 3. Results of surgical treatment of patients with stage IB pancreatic cancer

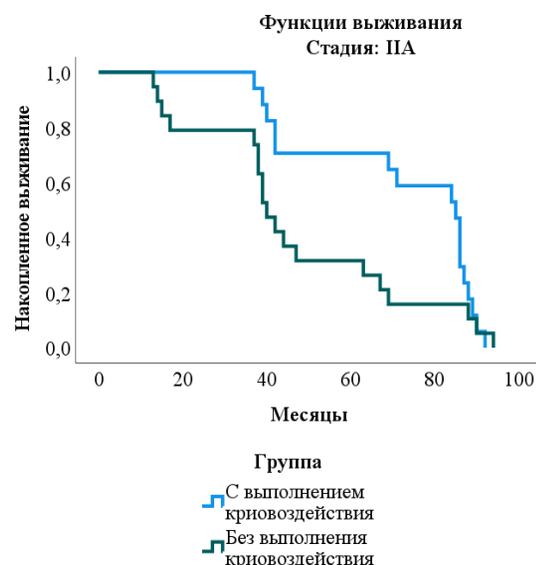


Рис. 4. Результаты хирургического лечения больных IIA стадией РПЖ

Fig. 4. Results of surgical treatment of patients with stage IIA pancreatic cancer

статистический расчет безрецидивной выживаемости больных радикально оперированных по поводу протокового рака головки поджелудочной железы IB – IIA стадии заболевания.

Показатель выживаемости у пациентов с IB стадией составил 84 месяца (95 % ДИ: 77,22–90,78 месяцев). При сравнении результатов между группами медиана срока выживаемости у больных с выполнением криовоздействия составляет 84 месяца (95 % ДИ: 69,83–98,17 месяцев), без выполнения криовоздействия – 78 месяцев (95 % ДИ: 3,31–152,7 месяцев) (рис. 3).

С помощью критерия Breslow (Generalized Wilcoxon), который наиболее чувствителен к групповым различиям выполнено сравнение выживаемости в IB стадии. Установлено, что выживаемость

в группах с применением криовоздействия и без криовоздействия статистически значимых различий не выявлено ($p=0,792$). Вероятно, это связано с ранней стадией заболевания и отсутствием перинеуральной инвазии – у 14 (82,4 %) больных, по данным окончательного прижизненного патоморфологического исследования в группе, где не производилось криовоздействие ($n=17$).

Показатель выживаемости у пациентов с IIA стадией составил 47 месяцев (95 % ДИ: 10,25–83,75 месяцев). При сравнении результатов между группами медиана срока выживаемости у больных с выполнением криовоздействия составляет 85 месяцев (95 % ДИ: 72,9–97,1 месяцев), без выполнения криовоздействия – 40 месяцев (95 % ДИ: 35,7–44,3 месяцев) (рис. 4).

При проверке равенства выживания у больных с ПА стадией в группах с применением криовоздействия и без криовоздействия установлена статистически значимая разница ($p=0,012$). Следует отметить, что при выборке больных с ПА стадией во всех случаях имела место перинеуральная инвазия по данным морфологического исследования. Результаты статистического анализа достоверно показывают эффективность применения криовоздействия при наличии перинеуральной инвазии.

При проведении анализа непосредственных и отдаленных результатов важное значение имеет то, что больные, оперированные как с применением криовоздействия, так и без его применения, адъювантную химиотерапию не получали. Было установлено минимальное количество интра- и послеоперационных осложнений, связанных с криовоздействием. Наиболее часто встречаемая проблема – длительная лимфоррея, которая требует 5–7-суточного нахождения дренажной трубки в подпеченочном пространстве. Кроме того, недостатками криовоздействия при радикальных операциях являются: увеличение продолжительности хирургического вмешательства на 60–90 мин, риск переохлаждения организма с неблагоприятным воздействием на функцию сердца (брадикардия, остановка сердца), риск тромбоза верхнебрыжеечной и воротной вен.

Выводы. 1. Эффективным методом профилактики рецидива рака головки поджелудочной железы при IB и ПА стадиях заболевания может служить интраоперационное многократное криовоздействие на головку поджелудочной железы и ложе после удаления препарата.

2. При выполнении криовоздействия следует соблюдать следующие принципы: захват зоной криовоздействия всей головки поджелудочной железы; продолжительность заморозки – 5–6 мин при быстром замораживании – медленном оттаивании; трехкратность заморозки.

3. Положительный эффект криовоздействия, скорее всего, связан с разрушением раковых клеток, проникших в ретропанкреатическую ткань и в перипанкреатические нервные сплетения.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022. 239 с.
- Mizrahi J. D., Surana R., Valle J. W., Shroff R. T. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2020. Vol. 395. P. 2008. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30974-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30974-0).
- Evans D. B., George B., Tsai S. Non-metastatic pancreatic cancer: resectable, borderline resectable, and locally advanced-definitions of increasing importance for the optimal delivery of multimodality therapy. *Ann. Surg. Oncol.* 2015. Vol. 22. P. 3409–3413. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4649-2>.
- Gockel I., Domeyer M., Wolloscheck T. et al. Resection of the mesopancreas (RMP): a new surgical classification of a known anatomical space. *World J Surg Oncol.* 2007. Vol. 5. P. 44. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-5-44>.
- Ханевич М. Д., Манихас Г. М. Криохирургия рака поджелудочной железы. СПб.: Аграф+, 2011. 128 с.

REFERENCES

- Kaprin A. D., Starinsky V. V., Shakhzadova A. O. The state of oncological care for the population of Russia in 2021. M.: P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC Radiology” of the Ministry of Health of Russia. 2022. 239 p. (In Russ.).
- Mizrahi J. D., Surana R., Valle J. W., Shroff R. T. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2020;395:2008–2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30974-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30974-0).
- Evans D. B., George B., Tsai S. Non-metastatic pancreatic cancer: resectable, borderline resectable, and locally advanced-definitions of increasing importance for the optimal delivery of multimodality therapy. *Ann. Surg. Oncol.* 2015;22:3409–3413. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4649-2>.
- Gokkel I., Domeyer M., Volloshek T. et al. Resection of mesopancreasis (RMP): a new surgical classification of the known anatomical space. *World Journal of Surgical Oncology.* 2007;5:44. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-5-44>.
- Khanevich M. D., Manikhas G. M. Cryosurgery of pancreatic cancer. St. Petersburg: Agraf+, 2011. 128 p. (In Russ.).

Информация об авторах:

Ханевич Михаил Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-6946-9689; Перминова Алина Андреевна, кандидат медицинских наук, врач-онколог онкологического отделения № 4, онкологического центра № 1, Городская клиническая больница имени С. С. Юдина (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-6946-9689; Манихас Георгий Моисеевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии факультета постдипломного образования, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-2569-1683.

Information about authors:

Khanevich Mikhail D., Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-6946-9689; Perminova Alina A., Cand. of Sci. (Med), Oncologist, Oncology Department № 4, Cancer Center № 1, City Clinical Hospital named after S. S. Yudin (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-6946-9689; Manikhas Georgy M., Dr. of Sci. (Med), Professor, Professor of the Department of Oncology at the Faculty of Postgraduate Education, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-2569-1683.