

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА

Криохирургический метод в лечении больных с нерезектабельными опухолями поджелудочной железы

Ю. И. Патютко,
А. Г. Котельников,
М. М. Михайлов,
И. А. Ли, Т. П. Птуха,
И. А. Файнштейн

Российский онкологический
научный центр
им. Н.Н. Блохина РАМН,
Москва

В экспериментах показано, что размеры зоны крионекроза практически совпадают с размерами зоны замораживания поджелудочной железы (ПЖ). Объем зоны замораживания достигает максимума при вступлении процесса в состояние квазиравновесия. Клинические исследования (56 больных) продемонстрировали удовлетворительную переносимость криодеструкции опухолей тела и хвоста ПЖ. Анальгетический эффект криодеструкции максимально выражен при комбинированном (криолучевом) лечении. Медиана продолжительности жизни после криодеструкции протоковой аденокарциномы тела и хвоста ПЖ составила 6.3 ± 0.2 мес., что достоверно не отличается от результатов криолучевого лечения. Криохирургический и криолучевой методы лечения больных с местно-распространенной нерезектабельной протоковой аденокарциномой тела и хвоста ПЖ обусловили достоверно большую продолжительность жизни больных, чем при лучевом и симптоматическом лечении. Продолжительность жизни после лечения в значительной степени зависит от микроскопической формы опухоли ПЖ.

Cryosurgical Management of Nonresectable Pancreatic Cancer Patients

Yu. I. Patyutko,
A. G. Kotelnikov,
M. M. Mikhailov,
I. A. Li,
T. P. Ptukha,
I. A. Feinstein

N. N. Blokhin Oncology
Scientific Centre, Moscow

It is experimentally proved, that extend of cryonecrosis zone in pancreas practically coincide with freezing zone. The volume of the freezing zone reaches it's maximum in state of quazi-balance. Clinical investigations (56 patients) displayed a satisfactory bear ability of pancreatic body and tail tumour cryodestruction. Analgesic effect is mostly manifested in combined (cryobeem) mode of treatment. Analysis of the life duration in pancreatic body and tail ductal cancer patients showed, that median life duration after cryodestruction consists of 6.3 ± 0.2 months and significant differs from results of cryobeem mode. Cryosurgical and cryobeem methods of locally invaded nonresectable pancreatic body and tail ductal cancer management manifested significant improvement of the life duration in comparison with radiotherapy and symptomatic therapy. A result of the management highly depends on microscopic form of the pancreatic tumour.

■ Экспериментальные данные

Изучение механизмов криоповреждения, выбор оптимальных режимов воздействия для достижения максимального деструктивного эффекта в тканях являются предметом и задачей криохирургии. Степень и объем повреждения зависят не только от задаваемых температурно-временных параметров, но и от вида ткани, подвергаемой воздействию, от ее резистентности к низким температурам и адаптационных возможностей [2]. Процесс замерзания живых биологических структур, основным компонентом которых является вода, в сущности сводится к переходу ее из одного агрегатного состояния в другое, но далеко не тождествен чисто физическому процессу кристаллизации, а на много порядков сложнее, представляя собой до конца не изученный комплекс физико-химических и биохимических изменений [3–5]. Проведенные многими авторами исследования позволяют считать, что быстрое заморажи-

вание более губительно для клеток, чем медленное. Кроме того, известно, что быстро охлажденные клетки, содержащие внутриклеточный лед, повреждаются скорее на этапе медленного отогрева, чем на этапе охлаждения. Вопрос о выживаемости клеток после низкотемпературного воздействия является важным, особенно в онкологии. Резистентность клеток к низким температурам и их выживаемость зависят от структурно-функциональных особенностей органов и тканей и определяются критической температурой. Диапазон критических температур для выживаемости различных клеточных элементов и тканей соответствует интервалу $-5 \dots -50^\circ\text{C}$ [5].

К сожалению, обоснованная и оптимизированная методика криодеструкции опухолей поджелудочной железы (ПЖ) остается неразработанной. Имеющиеся в литературе экспериментальные данные о криовоздействии на различные структуры панкреатодуоденальной области немногочис-

ленны и разрозненны, что не позволяет объективизировать результаты исследований в методику, приемлемую для практического применения. Поэтому мы поставили задачу – обосновать способ криодеструкции опухолей ПЖ на экспериментальных моделях. При этом необходимо было составить четкое представление о размерах развивающегося после криовоздействия локального очага некроза и выяснить его соответствие зоне замораживания, что определяется критической температурой. Важно также изучить распределение температур и скорости охлаждения в очаге криовоздействия, так как известно, что в тканях различной гистологической структуры градиент и скорость изменения температуры по мере удаления от источника охлаждения подвержены значительным изменениям. С учетом непосредственной близости к ПЖ двенадцатиперстной кишки и крупных сосудов для разработки методики криодеструкции следовало изучить криорезистентность окружающих железу структур.

Для проведения экспериментов использовали комплекс специальной аппаратуры, обеспечивающий воспроизведение результатов криовоздействия на биологических объектах с достаточной точностью. Этим требованиям отвечала криогенная автоматическая программная установка КПК-02. В качестве криоагента использовали жидкий азот. Изменения температуры в зоне криовоздействия регистрировали с помощью специального кондуктора с 8 термодатчиками (медь-константовые термопары). Опыты проведены на 40 здоровых беспородных собаках. Операцию выполняли под внутривенным гексеналовым наркозом. Контроль за динамикой роста зоны замораживания осуществляли прямым измерением при помощи мерного циркуля. Время криовоздействия регистрировали секундомером через 30 с. Оттаивание самопроизвольное, на границе замороженной зоны устанавливали маркировочные лигатуры для создания точных ориентиров. Для криодеструкции использовали инструмент диаметром 7 мм. Скорость охлаждения его во всех случаях была 200°C в 1 мин.

С целью изучения корреляции параметров зон замораживания и некроза и их зависимости от параметров режима криовоздействия на ПЖ проведено 62 эксперимента при температурно-временных режимах -60°C , -100°C , -170°C с экспозицией 1, 3, 5, 7, 10 мин. В этих же режимах проведены эксперименты по контактному криовоздействию на искусственной модели с применением криоаппликаторов, имеющих рабочую поверхность 20, 25, 30 и 35 мм^2 . Искусственную модель использовали в связи с отсутствием адекватной биологической модели для изучения геометрии зон криовоздействия. Разработана модель на основе 7% желатинового геля, дающая возможность имитации

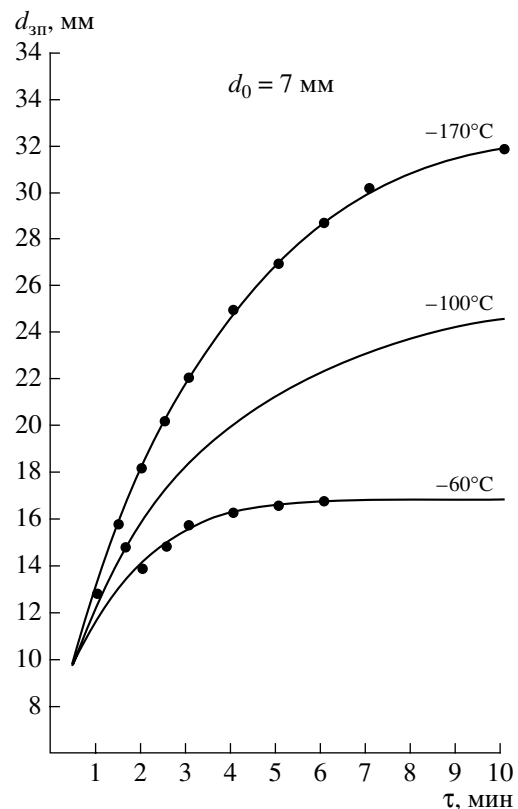


Рис. 1. Зависимость размеров зоны замораживания по поверхности железы от продолжительности криовоздействия.

динамики криовоздействия на ткани ПЖ с высокой точностью (коэффициент соответствия $K = d_3$ биотк/с 13 же лат. = 0.94–0.96). Методика криовоздействия на нижнюю полую вену и стенку двенадцатиперстной кишки не отличалась от предыдущей. С целью определения критической температуры на 5 животных проведено 30 экспериментов в тех же температурных режимах.

Морфологические изменения в ПЖ после криодеструкции изучали в сроки 3, 7, 14, 30, 60 сут после операции. После выведения из опыта и вскрытия животных осматривали зону некроза, определяли ее размеры. Препараты ПЖ фиксировали в 10% растворе формалина, окраска гематоксилином и эозином. Биологическую реакцию оценивали по клиническому течению послеоперационного периода и по изменению биохимических и клинических показателей крови. Полученные в эксперименте данные обрабатывали на персональном компьютере IBM PC/XT по программе, включающей определение средних значений, стандартных отклонений, коэффициентов корреляции и стандартной ошибки оценки.

В результате проведения серии экспериментов на ткани ПЖ установлено, что диаметр зон замораживания тем больше, чем ниже температура на криоинструменте и длительнее криовоздействие,

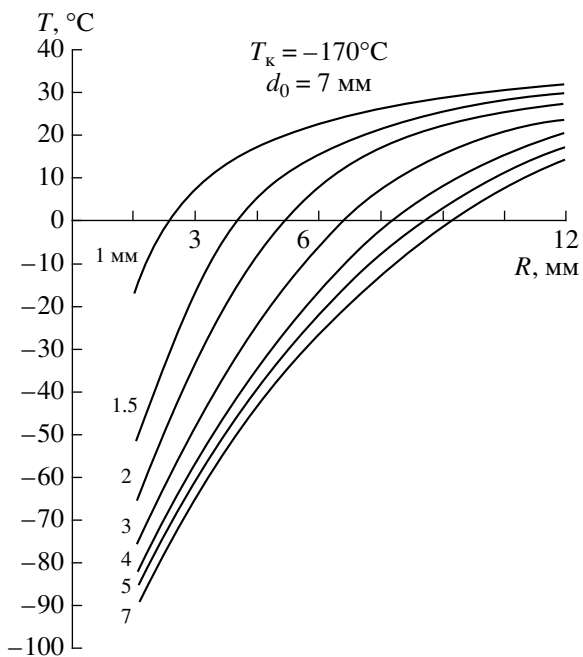


Рис. 2. Распределение температуры в зоне криовоздействия на различных расстояниях от края криоинструмента по поверхности ПЖ.

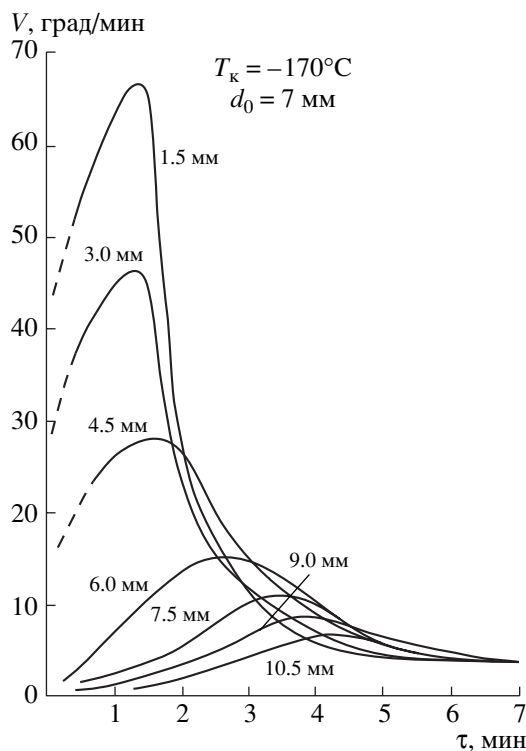


Рис. 3. Зависимость скорости охлаждения ткани от продолжительности криовоздействия на различных расстояниях от края криоинструмента.

он достигает максимума при вступлении процесса в состояние квазиравновесия (рис. 1).

Не требует доказательства и то, что размеры образуемых зон зависят от площади рабочей час-

ти инструмента. Данный вывод в математическом выражении имеет следующий смысл: размеры зоны замораживания и сопряженной с ней зоны некроза определяются подведенной “дозой холода”, которая пропорциональна произведению площади контакта инструмента с тканью, температуре и времени криовоздействия. Из этого следует, что для осуществления деструкции больших объемов ткани следует подводить максимальную “дозу холода”.

Анализ температурного поля в процессе криовоздействия показал, что распределение температур подвержено значительным изменениям по мере удаления от инструмента к периферии, а также зависит от времени (рис. 2). Так, при температуре на инструменте -170°C температура в ткани на расстоянии 1.5 мм от края инструмента не ниже -100°C . Исследование скорости охлаждения ткани показало, что максимальные скорости (до 68°C в 1 мин) наблюдаются в первые 1–2 мин и на расстоянии 1.5 мм от инструмента, они значительно снижаются с течением времени и по мере удаления от инструмента к периферии (рис. 3).

Сравнение диаметров зон замораживания и некроза показывает их практическое совпадение (табл. 1). Поэтому при прогностической оценке размеров развивающегося некроза в качестве реперных ориентиров может служить зона замораживания. Правомочность данного допущения подтверждена результатами экспериментов – маркировочные лигатуры, установленные на границе зоны замораживания, при вскрытии в сроки максимальных некробиотических изменений (3-и сутки) соответствовали границе некроза.

Исследование параметров, соответствующих границе зоны некроза, позволило установить их критическое значение. Так, критическая температура определена в интервале $-2 \pm 1.5^{\circ}\text{C}$, критическая скорость охлаждения ткани, т.е. скорость, при которой еще возможна деструкция ткани, составила $1-3^{\circ}\text{C}$ в 1 мин.

При изучении геометрии зон криовоздействия на искусственной модели (7% желатиновый гель) в зависимости от параметров режима и размеров применяемых инструментов были установлены следующие закономерности: глубина замораживания как и диаметр зоны, зависит от диаметра инструмента, температуры и продолжительности криовоздействия (рис. 4). Анализ показывает, что ширина кольца замораживания вокруг инструмента является величиной, постоянной для данного вида ткани при постоянном температурном режиме, и практически не зависит от диаметра рабочей части инструмента. На графике это отражается параллельным смещением кривой вверх с каждым последующим увеличением диаметра инструмента на шаг (5 мм). Отсюда следует, что принципиальных ограничений в достиже-

Таблица 1. Результаты исследований по определению характеристик криовоздействия на ткани ПЖ (при $t = -170^{\circ}\text{C}$)

Продолжительность криовоздействия, мин	Диаметр зоны замораживания по поверхности железы, мм			Диаметр зоны некроза по поверхности железы, мм		
	M	σ	m	M	σ	m
0.5	10.0	0.7	0.2	–	–	–
1.0	12.9	0.9	0.2	12.0	0.7	0.1
1.5	16.0	0.7	0.2	–	–	–
2.0	18.3	1.1	0.2	–	–	–
2.5	20.4	1.2	0.3	–	–	–
3.0	22.1	1.2	0.3	21.3	1.0	0.3
4.0	25.2	1.2	0.3	–	–	–
5.0	27.2	1.2	0.3	27.0	0.9	0.3
6.0	29.0	1.2	0.3	–	–	–
7.0	30.5	1.0	0.2	–	–	–
8.0	31.2	1.0	0.2	–	–	–
9.0	31.8	1.2	0.3	–	–	–
10.0	32.2	1.2	0.3	31.0	1.4	0.6

нии больших зон замораживания не существует. В отношении глубины замораживания контактный способ криовоздействия имеет пределы, ограничивающие возможности инструмента диаметром 35 до 33 мм, а инструмента диаметром 20 до 29 мм при 20-минутной экспозиции. Опережающий рост зоны замораживания в глубину по сравнению с шириной кольца замораживания определяет закономерное изменение формы зоны, которая от уплощенного полусфероида в начальный период стремится к полусфере по мере приближения процесса к состоянию квазиравновесия. Данные графики (см. рис. 4) могут быть взяты за основу при построении номограмм и применения их в клинике.

Выполнение криодеструкции опухолей головки ПЖ чревато вовлечением в зону стенки двенадцатиперстной кишки с развитием некроза и перфорации органа. В связи с этим в области контакта органов важно обеспечить такие температурные условия, которые, гарантируя гибель опухолевых элементов, исключили бы некроз кишечной стенки. Отсюда необходимость четкого представления о криорезистентности стенки двенадцатиперстной кишки.

Расчет критических температур проведен путем графического отображения производной функции температуры от радиуса зоны криовоздействия, соответствующей продолжительности

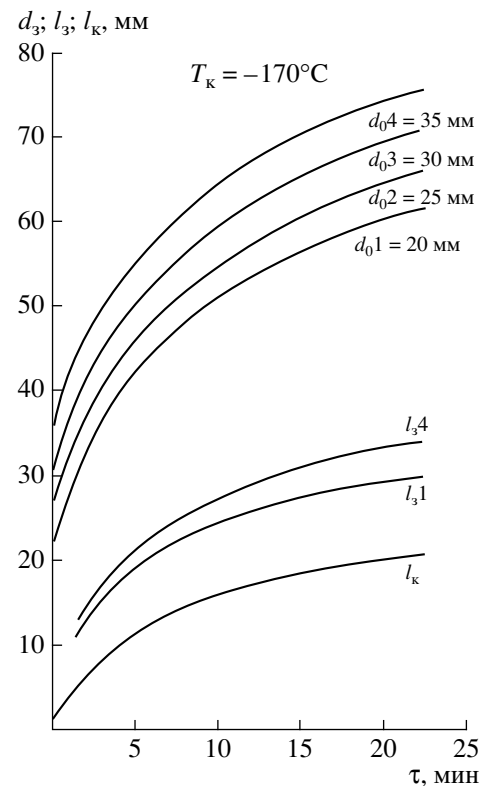


Рис. 4. Зависимость геометрических параметров зон замораживания, образуемых инструментами разного диаметра, от продолжительности криовоздействия: d_3 – диаметр зон, l_3 – глубина зон, l_k – ширина кольца замораживания.

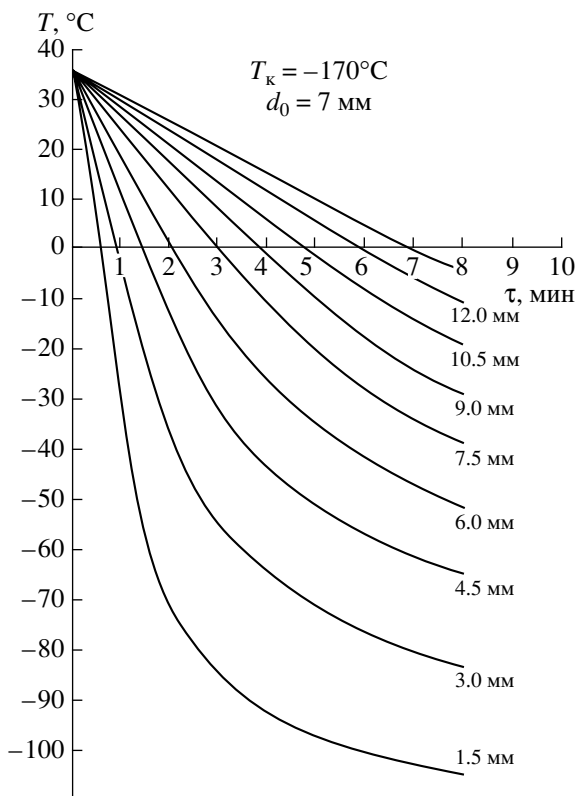


Рис. 5. Распределение температуры в зоне криовоздействия в зависимости от экспозиции на стенке двенадцатиперстной кишки.

экспозиции. В результате эксперимента определена закономерность распределения температуры в зоне криовоздействия (рис. 5). При статистической обработке полученных результатов найдены следующие значения: критическая температура для стенки двенадцатиперстной кишки равна $-25.7 \pm 7.7^\circ\text{C}$, разность зон замораживания и некроза составила 3.6 ± 0.7 мм, т.е. изотерма

криповреждения кишечной стенки находится на этом расстоянии от края видимой зоны замораживания.

Контактное криовоздействие на крупные сосудистые стволы (нижняя полая вена) проведено в максимально жестком режиме. В условиях искусственно прекращенного кровотока вена подвергалась воздействию температуры -170°C в течение 5 мин. Морфологические изменения в сосудистой стенке прослежены в течение 30 сут. После оттаивания и восстановления кровотока геморрагических и тромботических осложнений не отмечено. Морфологические изменения характеризовались лишь незначительным склерозом стенки, развивающимся к концу первого месяца.

Биологические реакции на локальную криодеструкцию ПЖ у подопытных животных характеризовались обратимыми биохимическими сдвигами в крови и развитием локального некроза в железе. Большинство животных удовлетворительно перенесли криооперацию, летальных исходов от причин, связанных с криовоздействием или его осложнениями, не было.

В течение 2 нед. отмечалась положительная клиническая динамика, коррелировавшая с показателями общего анализа крови. Гиперлейкоцитоз со сдвигом формулы влево отмечен в 1-е сутки после криодеструкции. В последующие дни содержание лейкоцитов уменьшилось до нормальных значений на 2-й неделе. Динамика биохимических показателей в сыворотке крови приведена в табл. 2.

Изменения биохимических показателей в сыворотке крови характеризовались некоторым повышением уровня α -амилазы, АЛТ, АСТ в течение 1-й недели и тенденцией к повышению уровня инсулина и глюкагона (разница статистически недостоверна). Содержание трипсина, гастрина,

Таблица 2. Динамика биохимических показателей у животных после криодеструкции ПЖ

Показатель	Контроль	Сутки				
		1-е	3-и	7-е	14-е	30-е
α -Амилаза, КЕ/л	10.53 ± 1.1	16.76 ± 2.29	15.63 ± 1.84	19.21 ± 12.36	17.53 ± 1.92	15.53 ± 1.56
Трипсин, нг/мл	31.8 ± 0.25	3.53 ± 0.38	2.93 ± 0.25	2.8 ± 0.32	3.15 ± 0.6	2.76 ± 0.43
Глюкоза, ммоль/л	4.2 ± 0.32	4.38 ± 0.44	4.43 ± 0.37	4.42 ± 0.32	4.22 ± 0.25	3.39 ± 0.26
Инсулин, пкг/мл	10.36 ± 2.86	15.65 ± 3.0	13.53 ± 3.07	15.91 ± 3.53	11.86 ± 5.02	–
Глюкагон, пкг/мл	16.6 ± 3.94	56.65 ± 10.64	39.0 ± 13.35	35.6 ± 14.02	22.07 ± 11.88	34.03 ± 20.02
Гастрин, пкг/мл	46.92 ± 4.4	48.12 ± 5.89	49.84 ± 5.03	48.9 ± 7.02	48.66 ± 10.91	47.33 ± 11.8
АЛТ, е/л	34.68 ± 3.31	55.27 ± 9.8	54.72 ± 3.31	45.3 ± 8.91	42.6 ± 10.58	38.0 ± 15.14
АСТ, е/л	34.75 ± 3.98	88.62 ± 19.88	51.53 ± 7.77	40.6 ± 7.52	35.16 ± 12.77	35.16 ± 21.66

глюкозы в сыворотке крови оставалось стабильным. Отмеченные изменения в организме животных были обратимыми, кратковременными и неотягощающими общего состояния.

Морфологические изменения после криовоздействия изучены в динамике с 1-х сут. до 2 мес. Зона асептического некроза имела наиболее четкие границы на 3-и сутки. Лигатуры, оставленные на капсуле ПЖ для маркировки границ зоны замораживания, на вскрытии во всех случаях соответствовали границе некроза. Указанные изменения наблюдались в течение 7 дней, а затем уменьшались, отек исчезал, очаг некроза подвергался резорбции и замещению соединительной тканью. При микроскопическом исследовании выявлена наибольшая чувствительность ацинозной ткани к криовоздействию. Протоковая система ПЖ более устойчива. Репаративные процессы к концу 30-х суток завершили формирование нежного соединительнотканного рубца.

Клинические данные

Среди перспективных методов терапии, получающих за последнее время все большее распространение в медицинской практике и в онкологии в частности, следует назвать криогенный метод, который благодаря ряду преимуществ уже утвердился как метод выбора при лечении некоторых опухолей кожи, головы и шеи. В последние десятилетия криогенный метод находит применение в онкоурологии, онкогинекологии и абдоминальной онкологии. В настоящее время криохирургия в лечении опухолей ПЖ также постепенно занимает достойное место.

Нередко после криодеструкции опухоли ПЖ отмечается рецидивирование или продолженный рост опухоли. Существует мнение, что в основе возникновения рецидивов опухоли лежат ограничения методического характера, связанные с невозможностью создавать необходимые температурные условия в непосредственной близости от крупных кровеносных сосудов и кишечника, где вследствие этого могут сохраняться жизнеспособные опухолевые клетки. В связи с этим возникает необходимость в усилении повреждающего действия низких температур на опухолевые клетки путем комбинации криодеструкции опухоли с другими лечебными воздействиями.

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН криохирургическое и криолучевое лечение по поводу опухолей ПЖ проведено 56 больным, в том числе 39 (70%) мужчинам и 17 (30%) женщинам. Средний возраст 53.6 ± 0.8 года. У всех больных опухоль была нерезектабельной: у 34 больных она считалась местно-распространенной (значительная ретроперитонеальная инвазия, инвазия верхних брыжеечных сосудов, чревного ствола и его вет-

вей, поражение метастазами лимфоузлов регионарного лимфоколлектора), без инструментально- и макроскопически определяемых отдаленных метастазов и асцита, у остальных 22 больных при значительном местном распространении также выявлялись метастазы в печень, по брюшине, бластоматозный асцит.

Ввиду угрозы некроза двенадцатиперстной кишки криохирургический метод не может быть применен у значительного количества больных с опухолью головки ПЖ. У всех 56 больных опухоль локализовалась в теле и хвосте, у ряда больных имелась инвазия опухоли тела ПЖ в ее головку. Только в одном наблюдении диагноз морфологически не верифицирован. Протоковая аденокарцинома ПЖ имелась у 51 больного, цистаденокарцинома – у 1, эндокринноклеточный рак – у 3 больных.

Криохирургическое лечение по поводу опухолей ПЖ проведено 44 больным, комбинированное (криолучевое лечение) – 12 больным.

Методика криодеструкции опухоли заключалась в следующем. После лапаротомии и установления иноперабельности опухоли определяли ее размеры (длину и ширину) и необходимые размеры зоны замораживания опухолевой ткани. О глубине опухоли судили в предоперационном периоде на основании данных рентгеновской компьютерной томографии. Установив размеры и геометрию предполагаемой зоны криодеструкции, определяли кратность циклов криовоздействия, оценивали отношение опухоли к полым органам и намечали центры приложения криоинструмента. Затем по номограммам выбирали параметры температурного и временного режимов, а также необходимый размер криоапликатора. Криовоздействие на опухоль осуществляли с помощью аппарата “Криоэлектроника-4(2)”. Криовоздействие выполняли прямым контактным способом путем наложения криоапликатора на переднюю поверхность опухоли. Его температуру устанавливали в диапазоне $-170^{\circ}\dots-190^{\circ}\text{C}$, время однократного воздействия составляло 10–25 мин, диаметр криоапликатора – 20–35 мм. Последние два параметра выбирали в зависимости от объема опухоли. В ряде наблюдений криовоздействие осуществляли с двух или трех точек. Криодеструкцию проводили в пределах здоровых тканей. Оттаивание всегда спонтанное. Из 44 больных, у которых использовали криохирургическое лечение по поводу опухоли ПЖ, умерли 3. Летальность, таким образом, составила 6.8%. Причины летальных исходов: острая почечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, кровотечение из острых язв желудка. При патологоанатомическом исследовании данных о наличии воспаления ПЖ не получено, в зоне опухоли имелись некротизированные массы. На расстоянии

Таблица 3. Анальгетический эффект разных методов лечения больных с нерезектабельными опухолями ПЖ

Изменение болевого синдрома	Криохирур- гический метод (n = 44)	Криолуче- вое лечение (n = 12)	Лучевое лечение (n = 46)
	Количество больных, %		
Анальгетиче- ский эффект	86	100	80
Полная анальгезия	27	42	39

3 см от зоны некроза определялись комплексы разрушенных опухолевых клеток. Но вокруг крупных кровеносных сосудов сохранялась интактная опухолевая ткань.

При комбинированном, криолучевом, лечении криодеструкцию дополняли дистанционной радиотерапией тормозным высокоэнергетическим (18–25 МэВ) излучением, осуществляемым продольным методом пролонгированным курсом в режиме мелкого фракционирования дозы (РОД 2 Гр, СОД \geq 60 Гр), или проводили дистанционную γ -терапию в аналогичных дозах. Лучевую терапию начинали на 10–12-е сутки после криодеструкции опухоли и в случае хорошей переносимости продолжали без перерыва. Из 12 больных, которым проведено криолучевое лечение, умер 1 через 2 нед. после завершения лечения. Летальность составила 8,3%. Причина смерти больной осталась неустановленной. Поскольку больной выписался из клиники в хорошем общем состоянии и с удовлетворительными лабораторными показателями, с высокой вероятностью можно предположить, что у него развилось острое заболевание (инфаркт миокарда, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии и др.), которое и привело к смерти. Еще 3 больным не удалось провести полноценный курс радиотерапии, лечение прервано на СОД $<$ 40 Гр из-за побочных реакций (общая лучевая реакция и лучевой гастроэнтерит), развившихся в процессе лечения.

Активность α -амилазы исследовали в сыворотке крови и трансудате из брюшной полости после криодеструкции опухоли ПЖ. В первые сутки у всех пациентов отмечено повышение этого показателя в сыворотке крови в среднем в 2,5 раза по сравнению с исходным нормальным уровнем, в трансудате из брюшной полости в 2,1 раза. К 5-му дню после операции наступала нормализация активности α -амилазы.

Криодеструкция опухоли сопровождалась заметным симптоматическим эффектом: снижением интенсивности болевого синдрома у 86% боль-

ных, полным исчезновением болей у 27% больных (табл. 3).

Как видно из табл. 3, комбинированное лечение дает наиболее выраженный анальгетический эффект: у всех перенесших криолучевое лечение отмечается стойкое, в течение 2–3 мес., снижение интенсивности болевого синдрома, что достоверно выше, чем при криохирургическом (у 86% больных) и лучевом (у 80% больных) методах лечения ($t = 2.6$ и 3.4). Полное исчезновение болей, отмечаемое у 42% больных после использования криолучевого метода лечения, статистически достоверно не отличается по частоте от криохирургического и лучевого лечения.

В оценке эффективности криохирургического метода наиболее важна продолжительность жизни больных после лечения. На нее существенно влияют микроскопическая форма опухоли ПЖ и ее распространенность на момент лечения.

Наихудший прогноз при разнообразных опухолях ПЖ отмечен в случае протоковой аденокарциномы – наиболее часто встречающейся формы из всех микроскопических форм экзокринного рака и вообще из всех опухолей ПЖ. Биология кистозных злокачественных экзокринных опухолей (серозная и муцинозная цистаденокарцинома) и всех эндокринных опухолей ПЖ обуславливает лучшее течение и отдаленный прогноз по сравнению с протоковой аденокарциномой. Поэтому ниже приводятся сравнительные данные о продолжительности жизни после лечения больных с установленной микроскопической формой опухоли. Из 41 больного, благополучно перенесшего криохирургическое лечение (3 больных умерли от осложнений в послеоперационном периоде), у 39 экзокринный рак ПЖ имел микроскопическую структуру протоковой аденокарциномы. Из 39 больных с протоковой аденокарциномой только 1 не прослежен в отдаленные сроки после криодеструкции опухоли. Из 38 прослеженных больных у 17 на момент лечения не было инструментальных и макроскопических признаков отдаленных метастазов и асцита, т.е. опухоль считалась нерезектабельной из-за местного распространения. Из 8 больных, благополучно перенесших криолучевое лечение (1 больной умер, 3 больным вследствие побочных реакций не удалось подвести адекватную дозу лучевого лечения), у 5 микроскопической формой экзокринного рака являлась протоковая аденокарцинома ПЖ.

Данные о продолжительности жизни больных с местно-распространенной нерезектабельной протоковой аденокарциномой после использования разных методов лечения представлены в табл. 4. В нее включены сведения о больных с морфологически верифицированной протоковой аденокарциномой, которым проведено лучевое лечение в СОД \geq 60 Гр. Именно такие дозы, по

Таблица 4. Продолжительность жизни больных с местно-распространенной нерезектабельной протоковой аденокарциномой ПЖ

Метод лечения	Локализация	Медиана жизни, мес.	Выживаемость, %	
			1-летняя	2-летняя
Криохирургический (<i>n</i> = 17)	Тело и хвост	6.3 ± 0.2	5.9	0
Криолучевой (<i>n</i> = 5)	Тело и хвост	6.3 ± 0.3	0	0
Лучевой (<i>n</i> = 21)	Головка	8 ± 0.3	19	4.7
Лучевой (<i>n</i> = 3)	Тело и хвост	4.6 ± 0.3	0	0
Симптоматическое лечение (<i>n</i> = 11)	Все отделы	3.9 ± 0.2	0	0

данным А.И. Барканова и Т. Холикова [1], являются терапевтическими. При локализации рака в головке ПЖ адекватную терапевтическую дозу не менее 60 Гр удалось подвести 21 (65.6%) из 32 больных, при локализации в дистальных отделах ПЖ – только 3 (27.3%) из 11 больных. Ограничивающими лучевое лечение независимо от локализации опухоли оказались побочные реакции радиотерапии: общая лучевая реакция и лучевой гастроэнтерит почти у половины больных (44.2%).

Учитывая, что криохирургическое и криолучевое лечение проводится больным с локализацией опухоли в теле и хвосте ПЖ, всех пациентов, которым проведен полный курс радиотерапии, целесообразно разделить на две группы в зависимости от локализации опухоли: в головке ПЖ и в ее теле и хвосте. Сравнительный анализ продолжительности жизни больных после использования разных методов лечения с учетом локализации протоковой аденокарциномы в ПЖ при этом будет более объективным. Представляются также уместными в табл. 4 данные об 11 больных с морфологически верифицированной нерезектабельной протоковой аденокарциномой ПЖ без отдаленных метастазов и асцита, которым по разным причинам противоопухолевое лечение не проводилось. Как видно из представленных в табл. 4 данных, криохирургический, как и криолучевой, метод лечения, использованный при местно-распространенной протоковой аденокарциноме тела и хвоста ПЖ, обуславливает медиану продолжительности жизни после лечения 6.3 мес. Единственный из 17 больных, перенесших криодеструкцию опухоли тела и хвоста ПЖ, прожил 13 мес. – 1-летняя выживаемость, таким образом, составила 5.9%, 2-летней выживаемости не было.

Медиана жизни после применения криохирургического и криолучевого методов лечения достоверно выше ($t = 4.7$), чем после лучевого лечения в СОД ≥ 60 Гр по поводу протоковой адено-

карциномы тела и хвоста ПЖ. Медиана продолжительности жизни 3 больных, перенесших радиотерапию в СОД ≥ 60 Гр по поводу протоковой аденокарциномы тела и хвоста ПЖ, составила 4.6 ± 0.31 мес. и достоверно не отличалась ($t = 1.94$) от медианы продолжительности жизни больных с этой же формой рака ПЖ без отдаленных метастазов, получавших только симптоматическое лечение. Лучевое лечение, проведенное в СОД ≥ 60 Гр, по поводу нерезектабельной местно-распространенной протоковой аденокарциномы головки ПЖ (при купированной механической желтухе и отсутствии дуоденальной непроходимости) обуславливает медиану продолжительности жизни 8 ± 0.28 мес., что достоверно выше медианы жизни при лучевом лечении в аналогичных режимах и дозах по поводу рака тела и хвоста ПЖ ($t = 8.1$). Указанное различие, на наш взгляд, связано с тем, что распространенность опухолей головки ПЖ на момент диагностики меньше, чем опухолей ее тела и хвоста.

Больные с нерезектабельной местно-распространенной цистаденокарциномой, как и с эндокринно-клеточным раком тела и хвоста ПЖ, живут после проведенного лечения существенно дольше. Так, при криохирургическом лечении по поводу местно-распространенного злокачественного карциноида ПЖ у единственного больного продолжительность жизни составила 31 мес. У 2 больных эндокринно-клеточным раком ПЖ, получившим криолучевое лечение, медиана продолжительности жизни составила 20 ± 12.9 мес. Продолжительность жизни единственного больного цистаденокарциномой тела и хвоста ПЖ после комбинированного (криолучевого) лечения составила 123 мес. Двум больным с местно-распространенным нерезектабельным эндокринно-клеточным раком головки ПЖ проведено лучевое лечение в дозах 30 и 66 Гр, продолжительность жизни одного больного 97 мес., другого – 64 мес. По поводу нерезектабельного эндокринно-кле-

точного рака тела и хвоста ПЖ больной проведена радиотерапия в СОД 65 Гр, продолжительность жизни 8 мес.

Таким образом, криодеструкция опухолей ПЖ является относительно безопасной, эффективной, управляемой, обладающей достаточной широтой повреждающего действия. Преимущество данного метода реализуется через свойственные ему биологическую инертность очага крионекроза, простоту методики. Также характерна клиническая эффективность – анальгетический эффект, увеличение продолжительности жизни. Криодеструкцию опухолей можно комбинировать с другими методами лечения, в частности с лучевым методом. Совершенствовать лечение методом криогенного воздействия на опухоли ПЖ можно, комбинируя его с химио-, иммуноте-

рапией, а также с методами, усиливающими повреждающее действие низких температур: СВЧ-облучение, ультразвук и др.

■ Список литературы

1. Барканов А.И., Холиков Т. Комбинированное и лучевое лечение рака поджелудочной железы. Ташкент, 1995. 224 с.
2. Лозина-Лозинская Л.К. Очерки криобиологии. Л., 1972.
3. Coe J., Rockoff S., Omay A. The Effects of Extreme Cold on Major Extracranial Arterias and Veins. Acta Neurochir., 1965. 12: 778–790.
4. Cooper J. Cryogenic Surgery for Cancer. Fed Prec, 1965. 24: 237–240.
5. Mazur P. Cryobiology: the Freezing of Biological System. Science, 1970. 158: 939–949.